



# МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

## Medical Journal

Научно-практический рецензируемый журнал

Зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь

Свидетельство о государственной регистрации СМИ № 25 от 17.02.2009 г.

Издается с 2002 года

Выходит один раз в три месяца

№ 4 (82)/2022

Октябрь — декабрь

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

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

**Адрес для писем:**

Ул. Ленинградская, 6, каб. 2.

220006, г. Минск

Тел.: 363-88-92

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

Подписано в печать

с готовых

диапозитивов

11.10.2022 г.

Бумага офсетная

Гарнитура

FranklinGothicBook

Печать офсетная

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

Усл. печ. л. 18,6

Тираж 404 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)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Редакционный совет**

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

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

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

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

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

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

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

Нобору Такамура (профессор, Нагасаки, Япония)

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

Томми Лайн (профессор, Стокгольм, Швеция)

Шуниши Ямашита (профессор, Фукусима, Япония)

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

Редактор Л. И. Жук

## В НОМЕРЕ

### Обзоры и лекции

- М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович, А. О. Михаленко, В. Л. Колодкина, Г. В. Семейко**  
Сравнительная оценка иммуноферментных тест-систем для выявления IgG антител к SARS-COV-2..... 4
- И. А. Логинова, А. А. Устинович, Ю. А. Устинович, Е. Н. Альферович, В. В. Хотько, Н. А. Скороварова, И. Н. Середич, А. В. Мишутина, И. И. Паюк, Т. Н. Нагорная**  
Актуальные проблемы неонатального холестаза.... 12
- О. И. Родионова**  
Тимпаностомия при экссудативном среднем отите у детей..... 20
- А. Н. Чуканов, С. А. Костюк, И. В. Тихоненко, Т. В. Руденкова, О. С. Полуян**  
Возможности молекулярно-генетического анализа для пренатальной диагностики ..... 25
- Н. М. Шепетько, И. Н. Зеленко, К. Н. Селезнёв, Д. М. Невмержицкий**  
Современные тенденции лечения термических ожогов у детей ..... 33

### Оригинальные научные публикации

- Е. К. Власенко, В. Н. Гапанович, Е. Н. Васильева, Е. Л. Бердина, С. В. Андреев, О. М. Климович, А. Н. Елисеенко, М. А. Бартош, Е. А. Козлова**  
Токсикологическая характеристика, классификация опасности и обоснование предельно допустимых концентраций фармацевтической субстанции метформина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферы ..... 39
- А. А. Войницкий, Е. В. Козелецкая, А. О. Гусенцов**  
Сравнительный анализ распространенности табакокурения среди курсантов Академии МВД в 2011 и 2022 годах ..... 47
- В. В. Давыдов, С. В. Жаворонок, И. С. Задора, Л. В. Новак, Ф. Н. Карпенко, О. В. Левандовская, А. М. Кудрявцева**  
Распространенность антител к вирусу гепатита E в крови белорусских доноров..... 53
- А. И. Жабровская, О. А. Емельянова, Н. В. Дудчик**  
Апробация методов выявления бактерий вида *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения в модельном эксперименте..... 60
- Л. Б. Жидко, Н. А. Ишутина**  
Характеристика отравлений у детей Минской области ..... 67
- Е. С. Ковалёва, В. С. Храмченко, Н. А. Юзефович, Т. М. Студеникина**  
Проведение морфологических исследований с использованием регрессионного анализа ..... 72
- И. Л. Месникова, А. С. Мороз, Ю. О. Стародубцева**  
Влияние варикозной болезни вен нижних конечностей на качество жизни и индивидуальные особенности гемодинамики амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией..... 77

- Е. Р. Михнович, Фуад Муса Альмагарбех, П. Д. Городецкий**  
Сравнительная характеристика дистальных остеотомий средних плюсневых костей при молоткообразной деформации пальцев стопы и центральной метатарзалгии..... 82
- Л. Ф. Можейко, У. Ф. Рунец**  
Медицинская реабилитация девушек-подростков после прерывания беременности ранних сроков.... 88
- Мохаммад Али Алькатауне, Е. В. Жук, П. И. Беспальчук, А. П. Беспальчук, Шахин Омар**  
Эффективность периартикулярных инъекций транексамовой кислоты при тотальном эндопротезировании коленного сустава ..... 93
- А. Б. Перминов, А. Р. Сакович, Л. Ф. Мишина, Т. А. Коледа**  
Доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) – наш опыт в амбулаторной практике..... 98
- В. Н. Сидоренко, Е. Б. Карташева, Ж. И. Ковалева, А. В. Гудков, В. Ю. Бугров, А. В. Гордиевич**  
Дифференциальный подход в хирургическом лечении трубной беременности..... 102
- И. В. Ядевич, В. В. Кончак, Н. Н. Черченко**  
Ревизия травматических ран с извлечением из них инородных тел с помощью авторских инструментов..... 108

### Клинический случай

- И. А. Козыро, А. Г. Белькевич, Ю. Л. Шинкоренко**  
Клинический случай врожденной хлоридной диареи..... 114
- И. А. Козыро**  
Случай неинвазивной диагностики нефронофтиза у ребенка..... 121
- А. М. Чичко, А. Н. Башлакова, А. Н. Бегун, И. А. Бусовцова, А. А. Бостынец, А. В. Крылова-Олефиренко**  
Сложности диагностики хронического небактериального остеомиелита у детей..... 126
- В. А. Шостак, Е. В. Дегтярева, И. А. Логинова, С. А. Павлюкова, А. Б. Сушевский, В. Л. Чавлытко**  
Редкий случай эндокардиального фиброэластоза у новорожденного ребенка..... 133
- И. В. Юркевич**  
Причины инфицирования вирусом гепатита С..... 138

### В помощь практикующему врачу

- Л. Н. Васильева, Е. В. Никитина, О. С. Лобачевская, Н. Н. Рубахова**  
Гормональная терапия климактерического синдрома в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19..... 144

### Летопись БГМУ

- В. Э. Бутвиловский, А. В. Бутвиловский**  
Из истории кафедры биологии. Профессора кафедры..... 150
- Л. И. Мосейчук, Н. К. Альховик**  
Из истории Кафедры философии и политологии Белорусского государственного медицинского института (1931–1948 гг.)..... 156
- С. И. Третьяк, С. Б. Синоло, В. Г. Козлов**  
Профессор Михаил Алексеевич Козырев (1937–2013) ..... 159

## IN THE ISSUE

<p><b>M. A. Yermalovich, E. O. Samoilovich, A. O. Mikhalenko, V. L. Kolodkina, G. V. Semeiko</b> COMPARATIVE EVALUATION OF ENZYME IMMUNOASSAY KITS FOR DETECTION OF IGG ANTIBODIES TO SARS-COV-2 .....</p>	4	<p><b>I. L. Mesnikova, A. S. Moroz, Yu. O. Starodubtseva</b> EFFECT OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES ON THE QUALITY OF LIFE AND INDIVIDUAL FEATURES OF HEMODYNAMICS IN OUTPATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION .....</p>	77
<p><b>I. A. Loginova, A. A. Ustinovich, Y. A. Ustsinovich, E. N. Alferovich, V. S. Khatsko, N. A. Skorovarova, I. N. Seredich, A. V. Mishutina, I. I. Pauk, T. N. Nahornaja</b> ACTUAL PROBLEMS OF NEONATAL CHOLESTASIS.....</p>	12	<p><b>E. Mikhnovich, Fuad Almagarbeh, P. Gorodetsky</b> COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DISTAL OSTEOTOMIES OF THE MIDDLE METATARSALS FOR HAMMER TOE DEFORMITY AND CENTRAL METATARSALGIA .....</p>	82
<p><b>V. Radzionava</b> TYMPANOSTOMY IN CASE OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN .....</p>	20	<p><b>L. F. Mozheiko, U. F. Runets</b> MEDICAL REHABILITATION OF ADOLESCENT GIRLS AFTER EARLY TERMINATION OF PREGNANCY .....</p>	88
<p><b>A. N. Chukanov, S. A. Kostyuk, I. V. Tihonenko, T. V. Rudenkova, O. S. Poluyan</b> POSSIBILITIES OF MOLECULAR GENETIC ANALYSIS FOR PRENATAL DIAGNOSIS .....</p>	25	<p><b>Mohammad Ali Alqatawneh, E. V. Zhuk, P. I. Bepalchuk, A. P. Bepalchuk, Shahine Omar</b> EFFICACY OF PERIARTICULAR TRANEXAMIC ACID INJECTION IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY.....</p>	94
<p><b>N. M. Shapetska, I. N. Zelianko, K. N. Seliaznirov, D. M. Neumiaryzhyski</b> CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF THERMAL BURN IN CHILDREN.....</p>	33	<p><b>A. B. Perminov, A. R. Sakovich, L. F. Mishina, T. A. Koleda</b> BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO (BPPV) – OUR EXPERIENCE IN AMBULATORY PRACTICE.....</p>	99
<p><b>E. K. Vlasenko, V. N. Gapanovich, E. N. Vasilyeva, E. L. Berdina, S. V. Andreev, O. M. Klimovich, A. N. Eliseenko, M. A. Bartosh, E. A. Kozlova</b> TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS, HAZARD CLASSIFICATION AND SUBSTANTIATION OF MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND ATMOSPHERE.....</p>	39	<p><b>V. N. Sidorenko, E. B. Kartasheva, Zh. I. Kovaleva, A. V. Gudkov, V. Yu. Bugrov, A. V. Gordievich</b> DIFFERENTIAL APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF TUBE PREGNANCY.....</p>	103
<p><b>A. A. Voinitsky, E. V. Kozeletskaya, A. O. Gusentsov</b> COMPARATIVE ANALYSIS OF TOBACCO SMOKING PREVALENCE AMONG THE ACADEMY OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS CADETS IN 2011 AND 2022.....</p>	47	<p><b>I. V. Yadevich, U. V. Kanchak, N. N. Cherchenko</b> REVISION OF TRAUMATIC WOUNDS AND EXTRACTION FROM THEM USING AUTHOR'S INSTRUMENTS .....</p>	109
<p><b>V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok, I. S. Zadora, L. V. Novak, F. N. Karpenko, O. V. Levandovskaya, A. M. Kudryavceva</b> PREVALENCE OF ANTIBODIES TO THE HEPATITIS E VIRUS IN THE BLOOD OF BELARUSIAN DONORS .....</p>	53	<p><b>I. A. Kazyra, A. G. Bialkevich, Y. L. Shynkarenka</b> CLINICAL CASE OF CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA .....</p>	115
<p><b>A. I. Zhabrouskaya, O. A. Emeliyanova, N. V. Dudchik</b> APPROBATION OF METHODS FOR DETECTING BACTERIA OF THE STAPHYLOCOCCUS AUREUS SPECIES IN THE AIR ENVIRONMENT OF THE PREMISES OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS IN A MODEL EXPERIMENT .....</p>	60	<p><b>I. A. Kazyra</b> A CASE OF NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF NEPHRONOPHTHISIS IN A CHILD .....</p>	122
<p><b>L. B. Zhydko, N. A. Ishutina</b> CHARACTERISTICS OF POISONING IN CHILDREN OF THE MINSK REGION .....</p>	67	<p><b>A. M. Chichko, A. N. Bashlakova, A. N. Begun, I. A. Busovcova, A. A. Bostynec, A. V. Krylova-Olefirenko</b> DIFFICULTIES OF THE DIAGNOSIS OF CHRONIC NON-BACTERIAL OSTEOMYELITIS IN CHILDREN. CLINICAL CASE .....</p>	127
<p><b>E. S. Kovaleva, V. S. Hramchenko, N. A. Yuzefovich, T. M. Studenikina</b> MORPHOLOGICAL STUDIES WITH REGRESSION ANALYSIS.....</p>	72	<p><b>V. A. Shostak, E. V. Degtyareva, S. A. Pavlukova, I. A. Loginova, A. B. Sushchevski, V. L. Chavlytko</b> THE RARE CASE OF ENDOCARDIAL FIBROELASTOSIS IN THE NEWBORN .....</p>	134
		<p><b>I. V. Yurkevich</b> CAUSES OF HEPATITIS C INFECTION.....</p>	139
		<p><b>L. N. Vasil'eva, E. V. Nikitina, O. S. Lobachevskaya, N. N. Rubahova</b> HORMONAL THERAPY FOR CLIMACTERIC SYNDROME UNDER THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 .....</p>	144

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.4>

*М. А. Ермолович, Е. О. Самойлович, А. О. Михаленко,  
В. Л. Колодкина, Г. В. Семейко*

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ IGG АНТИТЕЛ К SARS-COV-2**

*РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Республика Беларусь*

*Серологические тесты для выявления специфических антител к SARS-CoV-2 являются важным инструментом как в подтверждении диагноза, так и в исследовании эпидемиологических особенностей инфекции. С целью сравнительного анализа доступных для приобретения в Республике Беларусь тест-систем для качественного (есть/нет) определения IgG антител к SARS-CoV-2 методом ИФА было проведено исследование четырех коммерческих наборов различных производителей: Вектор-Бест, Россия; НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; Альгимед, Беларусь; Wuhan Fine Biotech, Китай. Все тест-системы показали хорошее качество выявления специфических IgG. Наибольшую чувствительность (100,0 %) имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай; наибольшей специфичностью (100,0 %) обладала тест-система производства Альгимед, Беларусь. Выполнена оценка зависимости коэффициента позитивности образцов от концентрации IgG к SARS-CoV-2. Показано, что делать заключение о количестве антител на основании коэффициента позитивности (или показателей оптической плотности) в тест-системе, предназначенной для их качественного определения, не представляется возможным.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, IgG, тест-система, ИФА.

*М. А. Yermalovich, E. O. Samoilovich, A. O. Mikhalenko,  
V. L. Kolodkina, G. V. Semeiko*

## **COMPARATIVE EVALUATION OF ENZYME IMMUNOASSAY KITS FOR DETECTION OF IGG ANTIBODIES TO SARS-COV-2**

*Serological tests for the detection of specific antibodies to SARS-CoV-2 are an important tool both for confirming the diagnosis and for the epidemiological investigations. Comparative analysis of ELISA test kits for qualitative determination (yes/no) of IgG antibodies to SARS-CoV-2 available for purchase in the Republic of Belarus was done. The study included four commercial kits of various manufacturers: Vector-Best, Russia; N. F. Gamalei Research Center, Russia; Algimed, Belarus; Wuhan Fine Biotech, China. All test kits showed high quality in detection of specific IgG. The kits produced by Vector-Best, Russia, and Wuhan Fine Biotech, China had the highest sensitivity (100.0 %); the kits produced by Algimed, Belarus, had the greatest specificity (100.0 %). The dependence between the optical density of the samples and the concentration of IgG to SARS-CoV-2 was evaluated. The results showed that it is not possible to make a conclusion about the amount of antibodies based on the optical density of the sample in the test kits designed for their qualitative determination.*

**Key words:** SARS-CoV-2, IgG antibodies, test kits, ELISA.

**П**андемия COVID-19, обусловленная новым коронавирусом SARS-CoV-2, вызвала значительную заболеваемость и смертность во всем мире, а также привела к серьезным социальным и экономическим проблемам. По состоянию

на 11 мая 2022 г. в мире зарегистрировано более 515 миллионов случаев заболевания COVID-19 из которых более 6 миллионов закончились летально [15]. Лабораторные методы исследования играют ключевую роль как в диагностике, так

и в осуществлении эпидемиологического надзора за инфекцией, обусловленной SARS-CoV-2. Хотя выявление вирусной нуклеиновой кислоты является золотым стандартом ее диагностики, этот метод достаточно трудоемок, требует много времени и сопряжен с риском перекрестной контаминации образцов [20, 14]. Точность исследования также зависит от условий сбора и транспортировки образцов, и отрицательный результат не может полностью исключить наличия возбудителя [17]. С учетом этого для диагностики COVID-19, отслеживания контактов и проведения эпидемиологических исследований были разработаны менее дорогие и более простые в использовании серологические тесты.

В ответ на инфицирование SARS-CoV-2 иммунная система вырабатывает специфичные к вирусу антитела, включая иммуноглобулин M (IgM) и иммуноглобулин G (IgG), и их выявление может использоваться в качестве дополнительного метода подтверждения инфекции. Определенные ограничения в использовании серологических тестов обусловлены прежде всего тем, что антитела появляются с некоторой задержкой после начала заболевания [19]. Показано, что положительный уровень специфических IgG к SARS-CoV-2 в течение трех недель после появления симптомов имели 100 % обследованных, а специфических IgM – 94,1 % [11]. Вместе с тем, изучение профиля специфических антител может помочь не только в постановке диагноза, но и в оценке тяжести течения заболевания, установлении связи иммунного статуса со скоростью освобождения от вируса, а также в исследовании эпидемиологических особенностей инфекции [8, 16, 18].

Исследование IgG антител с целью оценки серопревалентности к SARS-CoV-2 имеет решающее значение для понимания риска заражения, позволяет оценить уровень коллективного иммунитета и степень его отличия от пороговых значений, показать истинное распространение возбудителя в популяции в сравнении с зарегистрированным на определенный момент времени количеством случаев [2]. Проведение скрининга и дальнейшего мониторинга серопревалентности требуется для обеспечения эффективного эпиднадзора и надежного прогнозирования течения эпидемического процесса [5]. Значимость изучения специфических IgG с целью оценки серопревалентности особенно велика на территориях с относительно низкой заболеваемостью COVID-19 и невысоким уровнем тестирования подозритель-

ных случаев, поскольку позволяет пролить свет на реальную ситуацию с инфекцией COVID-19 [12].

Проведенные исследования по анализу IgG антител к SARS-CoV-2 в различных типах образцов крови показали высокую согласованность обнаружения антител в капиллярной крови из пальца, а также сыворотке и плазме венозной крови [10]. Выявление антител при COVID-19 проводится с использованием методов хемилюминесценции, иммунохроматографии и иммуноферментного анализа (ИФА). На рынок поступает достаточно большое число тест-систем, предназначенных для выявления антител к SARS-CoV-2, и их сравнительные исследования направлены на оценку как эксплуатационных характеристик, так и аналитических и диагностических показателей. В ряде работ была показана высокая эффективность хемилюминесцентного иммуноанализа и ИФА по сравнению с иммунохроматографическим [1, 9, 13]. Вместе с тем подчеркивается необходимость дальнейших исследований для понимания характеристик каждого метода и их соответствия конкретным задачам. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о необходимости тщательного изучения лабораториями тест-систем до их широкого использования, чтобы обеспечить качественный серологический мониторинг SARS-CoV-2 [4, 6].

Цель данной работы: провести сравнительную оценку доступных для приобретения в Республике Беларусь коммерческих иммуноферментных тест-систем, предназначенных для качественного выявления IgG антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

В исследование были включены четыре коммерческие иммуноферментные тест-системы для качественного выявления IgG антител к SARS-CoV-2, доступные для приобретения в Республике Беларусь: «ИФА-IgGRBD-SARS-CoV-2», Альгимед, Беларусь; «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, Россия; «SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи», НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; «Human Anti-2019 nCoV(S) IgG ELISA Kit», Wuhan Fine Biotech, Китай.

Материалом для исследования служили 200 образцов сыворотки крови из коллекции лаборатории вакциноуправляемых инфекций, в том числе 100 положительных образцов (содержащих IgG к SARS-CoV-2) и 100 отрицательных образцов (не содержащих IgG к SARS-CoV-2). В качестве «золотого стандарта» для отбора положительных и отрицательных образцов сыворотки крови была использована рекомендованная ВОЗ качественная тест-система для выявления суммарных (IgM, IgG) антител к RBD SARS-CoV-2: Wantai SARS-CoV-2

Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай). Высокие аналитические характеристики этой тест-системы были подтверждены в предыдущих исследованиях, показавших, что чувствительность и специфичность составляют, соответственно, 93–98 % и 99–100 % [19, 20]. Для подтверждающего исследования и количественной оценки IgG антител была использована рекомендованная ВОЗ тест-система COVID-SeroIndex, Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit (R&D Systems, Bio-Techne, Minneapolis, MN, США), предназначенная для двухфазного последовательного качественного и количественного определения IgG антител к RBD фрагменту и полноразмерному S белку SARS-CoV-2 соответственно. Концентрация IgG антител выражалась в арбитражных единицах в мл (АЕ/мл).

Чувствительность, специфичность, прогностическую значимость положительных и отрицательных образцов, которые рассчитывали по следующим формулам:

$$\text{чувствительность} = a/(a + c) \times 100 \%, \quad 1$$

где  $a$  – истинно положительные результаты,  $c$  – ложноотрицательные результаты;

$$\text{специфичность} = d/(d + b) \times 100 \%, \quad 2$$

где  $d$  – истинно отрицательные результаты,  $b$  – ложноположительные результаты;

$$\text{прогностическая значимость положительных образцов} = a/(a + b) \times 100 \%, \quad 3$$

где  $a$  – истинно положительные результаты,  $b$  – ложноположительные результаты;

$$\text{прогностическая значимость отрицательных образцов} = d/(c + d) \times 100 \%, \quad 4$$

где  $d$  – истинно отрицательные результаты,  $c$  – ложноотрицательные результаты.

Для каждой из четырех тест-систем, включенных в сравнительное исследование, на основании прилагаемой к набору инструкции производителя были проанализированы характеристики в отношении следующих параметров: полное наименование, вариант ИФА, назначение (направлен на качественную или количественную оценку результатов), критерии оценки результатов, технические параметры проведения ИФА (таблица 1).

Согласно инструкциям производителя, все включенные в сравнение тест-системы основаны на использовании непрямого ИФА и предназначены для исследования IgG антител к RBD фрагмен-

ту поверхностного гликопротеина (S) SARS-CoV-2. Хотя в тест-системе производства Китая в качестве антигена указан S протеин, представленная нуклеотидная последовательность соответствует RBD участку этого белка, то есть по данному параметру все тест-системы являются однотипными. Критерием оценки полученных результатов во всех наборах, за исключением набора производства Wuhan Fine Biotech, Китай, является относительная величина или коэффициент, который представляет собой отношение оптической плотности (ОП) образца к ОП отрицательного контроля. Для тест-системы производства Китая ОП образца сравнивается с удвоенной величиной ОП отрицательного контроля. Все тест-системы направлены на качественную оценку наличия антител, что означает представление результата в виде «присутствуют»/«отсутствуют» (есть/нет).

При использовании всех тест-систем требуется наличие термостата в лаборатории – инкубация проводится при 37 °С. Образцы исследуются в разведении от 1/50 до 1/200, в двух тест-системах в исследование берется 10 мкл сыворотки, т. е. объем, который традиционно используется для ИФА, и в одной – 5 мкл, разведение этих образцов проводится в два этапа, в дополнительном и основном планшетах. В тест-системе производства Китая исследуется 1 мкл сыворотки с разведением образца только в основном планшете. Наиболее короткое общее время инкубации имеют тест-система производства Китая (1 час 10 минут) и российская Вектор-Бест (1 час 25 минут), у двух других тест-систем оно превышает 2 часа.

Поскольку использованная в качестве золотого стандарта тест-система Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) выявляет суммарные антитела (IgM, IgG) к SARS-CoV-2, все отобранные с ее помощью положительные и отрицательные сыворотки крови были дополнительно исследованы в тест-системе COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit), направленной как на выявление, так и на количественную оценку специфических IgG. Проведенное исследование показало полное соответствие результатов, то есть все взятые в сравнительное исследование сыворотки крови являлись положительными или отрицательными как в тест-системе Wantai SARS-CoV-2 Total Ab, так и COVID-SeroIndex.

Исследование 100 положительных образцов сыворотки крови показало, что в тест-системах производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine

Таблица 1. Характеристика тест-систем для выявления IgG антител к SARS-CoV-2 методом ИФА

Параметр	«SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», Вектор-Бест, Россия	«SARS-CoV-2-RBD-ИФА-Гамалеи», НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	«ИФА-IgGRBD-SARS-CoV-2», Альгимед, Беларусь	«Human Anti-2019 nCoV(S) IgG ELISA Kit», Wuhan Fine Biotech, Китай
Полное наименование	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к SARS-CoV-2	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S коронавируса SARS-CoV-2	Набор реагентов для определения иммуноглобулинов класса G к RBD-участку вируса SARS-CoV-2	
Тип тест-системы (вариант ИФА)	Непрямой вариант твердофазного ИФА с использованием рекомбинантного антигена SARS-CoV-2	Используется рекомбинантный RBD гликопротеина S	Непрямой неконкурентный метод ИФА	Непрямой ИФА, используется рекомбинантный 2019-nCoV Spike протеин (дана нуклеотидная последовательность RBD)
Назначение	Для качественного определения IgG	Для качественного выявления IgG	Для качественного определения IgG	Для качественного определения IgG
Критерии оценки результатов	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Коэффициент позитивности (отношение ОП образца к ОП отрицательного контроля)	Отсекающая величина: ОП отрицательного контроля $\times 2,1$
Дополнительные указания производителя	Интенсивность окрашивания субстрата пропорциональна концентрации IgG к SARS-CoV-2 в образце	Интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна количеству антигена в пробе	Оптическая плотность раствора субстрата находится в прямой зависимости от количества IgG к RBD-участку гликопротеина S	
Число исследований без учета контролей	93	46 (92 лунки, по 2 лунки на образец)	92	91
Объем нативной сыворотки	10 мкл	5 мкл	10 мкл	1 мкл
Разведение образцов сыворотки	1/100 (предварительно 1/10, в планшете 1/100)	1/200 (предварительно 1/20, в планшете 1/200)	1/200 (предварительно 1/20, в планшете 1/200)	1/50 (только в планшете 1/50)
Количество инкубаций	3	3	3	3
Общее время инкубации	1 час 25 мин	2 часа 15 мин	2 часа 15 мин	1 час 10 мин
Условия инкубации	37 °C	37 °C	37 °C	37 °C
Длина волны спектрофотометра для учета результатов	450 нм	450 нм	450 нм	450 нм

Biotech, Китай, все они были правильно распознаны как положительные (таблица 2). Таким образом, несмотря на наиболее короткое время инкубации в этих тест-системах и исследование в наборе

Таблица 2. Число положительных и отрицательных на наличие IgG к SARS-CoV-2 образцов, выявленных при использовании иммуноферментных тест-систем различных производителей

Тест-система (производитель)	Выявлено положительных образцов	Выявлено отрицательных образцов
Вектор-Бест, Россия	100	97
НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	96	99
Альгимед, Беларусь	91	100
Wuhan Fine Biotech, Китай	100	89

китайского производства лишь 1 мкл нативной сыворотки они продемонстрировали высокое качество выявления положительных образцов. В тест-системе НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, положительными оказалось 96 образцов, в тест-системе Альгимед, Беларусь – 91.

При исследовании 100 отрицательных образцов все они оказались отрицательными только в тест-системе производства Альгимед, Беларусь. Тест-системы производства НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Вектор-Бест, Россия, правильно распознали 99 и 97 образцов соответственно. Тест-система Wuhan Fine Biotech, Китай, выявила лишь 89 отрицательных образцов.

Как известно, чувствительность тест-системы оценивается как доля правильно распознанных заведомо положительных образцов; специфичность – как доля правильно распознанных заведомо отрицательных образцов; прогностическая значимость положительных образцов – как доля образцов с положительным результатом, которые действительно являются положительными; прогностическая значимость отрицательных образцов – как доля образцов с отрицательным результатом, которые действительно являются отрицательными. Полученные показатели для каждой из анализируемых тест-систем представлены в таблице 3.

для трех из них (за исключением тест-системы производства Китая) в инструкции указано, что интенсивность окраски (или ОП) раствора прямо пропорциональна количеству антигена в пробе. Таким образом производитель, хотя и не позволяет установить концентрацию антител, заявляет о возможности их сравнительной количественной оценки (больше/меньше). Поскольку мы располагали рекомендованной ВОЗ тест-системой для количественной оценки антител, представляло интерес подтвердить наличие зависимости ОП образцов от концентрации IgG. Для унификации результатов такое исследование было проведено для всех четырех тест-систем.

Таблица 3. Чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительных и отрицательных образцов для ИФА тест-систем для выявления IgG к SARS-CoV-2

Тест-система, производитель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая значимость положительных образцов, %	Прогностическая значимость отрицательных образцов, %
Вектор-Бест, Россия	100,0	97,0	97,1	100,0
НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия	96,0	99,0	99,0	96,1
Альгимед, Беларусь	91,0	100,0	100,0	91,7
Wuhan Fine Biotech, Китай	100,0	89,0	90,1	100,0

В целом, все тест-системы продемонстрировали хорошее качество выявления IgG к SARS-CoV-2 и по основным показателям превысили 95 % уровень. Лишь чувствительность и, соответственно, прогностическая значимость отрицательных образцов в тест-системе производства Альгимед, Беларусь, а также специфичность и прогностическая значимость положительных образцов в тест-системе Wuhan Fine Biotech, Китай, были ниже этого уровня. Наибольшую чувствительность имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай – 100,0 %; для наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Альгимед, Беларусь эти показатели составили 96,0 % и 91,0 % соответственно. Наибольшей специфичностью обладала тест-система Альгимед, Беларусь – 100,0 %; несколько ниже этот показатель был у российских наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и Вектор-Бест – 99,0 % и 97,0 % соответственно; у набора Wuhan Fine Biotech, Китай, он не достиг 90 % (89,0 %). Таким образом, ни одна из анализируемых тест-систем не достигла одновременно 100,0 % чувствительности и 100,0 % специфичности в сравнении с рекомендованной ВОЗ тест-системой. Наибольшее совпадение результатов по сочетанию двух параметров имел набор производства Вектор-Бест, Россия.

Во всех положительных образцах сыворотки крови, использованных для сравнительного анализа, с помощью тест-системы COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit) была определена концентрация специфических IgG, которая выражалась в арбитражных единицах в мл (АЕ/мл). Результаты сопоставления коэффициента позитивности образца и концентрации специфических IgG в этом образце для каждой тест-системы представлены на рисунке.

Несмотря на то, что все тест-системы направлены на качественную оценку наличия антител,

Как видно из рисунка, для всех тест-систем линия регрессии имела восходящий характер и отражала, в целом, повышение оптической плотности при повышении концентрации IgG в образце. Вместе с тем, ни для одной из тест-систем коэффициент корреляции  $R^2$  не превысил 0,5, что не исключает взаимозависимости этих показателей, но говорит о их слабой связи. При близких значениях концентрации антител исследованные образцы имели существенно различавшиеся коэффициенты позитивности. С учетом этого, делать заключение о концентрации антител в образце исходя из его коэффициента позитивности (или оптической плотности), полученной при исследовании в качественной тест-системе, не представляется возможным.

С целью анализа доступных для приобретения в Республике Беларусь тест-систем для качественного определения (есть/нет) IgG антител

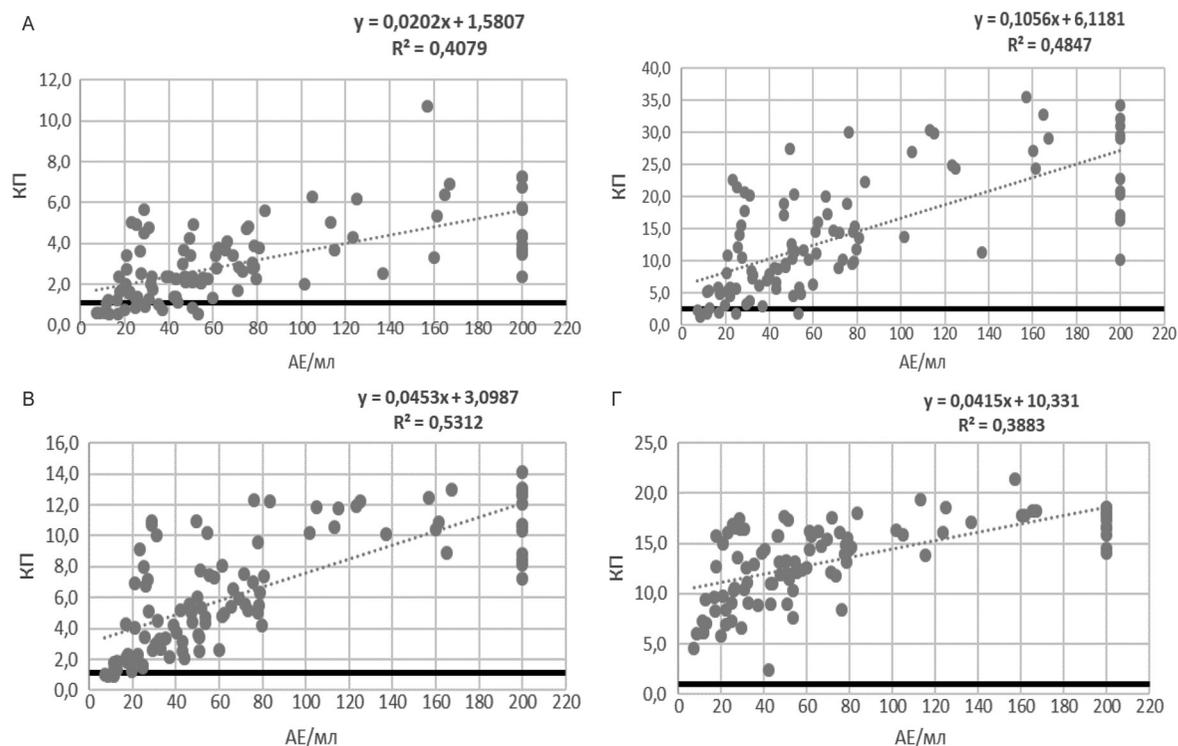


Рисунок. Коэффициент позитивности образца (по оси Y) в тест-системе производства Вектор-Бест (А), НИЦЭМ им. Гамалеи (Б), Альгимед (В), Wuhan Fine Biotech (Г) и концентрация IgG в этом образце согласно тест-системе COVID-SeroIndex (по оси X)

к SARS-CoV-2 методом ИФА было проведено сравнительное исследование четырех коммерческих наборов различных производителей: Вектор-Бест, Россия; НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия; Альгимед, Беларусь; Wuhan Fine Biotech, Китай. В качестве золотого стандарта использованы рекомендованные ВОЗ качественная тест-система Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) и количественная тест-система COVID-SeroIndex (Kantaro Quantitative SARS-CoV-2 IgG Antibody RUO Kit). Согласно полученным результатам, все тест-системы показали хорошее качество выявления специфических IgG. Наибольшую чувствительность имели тест-системы производства Вектор-Бест, Россия, и Wuhan Fine Biotech, Китай – 100,0 %; для наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи, Россия, и Альгимед, Беларусь эти показатели составили 96,0 % и 91,0 % соответственно. Наибольшей специфичностью обладала тест-система Альгимед, Беларусь – 100,0 %; несколько ниже этот показатель был у российских наборов НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и Вектор-Бест – 99,0 % и 97,0 % соответственно, и составил 89,0 % у набора Wuhan Fine Biotech, Китай. Наибольшее совпадение результатов по сочетанию этих двух параметров имел набор производства Вектор-Бест, Россия. Выполнен-

ная оценка зависимости ОП образцов от концентрации присутствующих в них IgG к SARS-CoV-2 показала, что делать заключение о количественном содержании антител на основании показателей ОП или рассчитанного коэффициента позитивности в тест-системе, предназначенной для качественного определения антител, не представляется возможным.

### Литература

1. Appak, Ö., Gülmez A., Güzel I, Gezer N. S., Doruk Ö. G., Ergor O. A., Esen N., Sayiner A. A. Evaluation of COVID-19 antibody response with using three different tests // Iran. J. Microbiol. – 2021. – Vol. 13(5). – P. 565–573.
2. Bendavid, E., Mulaney B., Sood N., Shah S., Bromley-Dulfano R., Lai C., Weissberg Z., Saavedra-Walker R., Tedrow J., Bogan A., Kupiec T., Eichner D., Gupta R., Ioannidis J. P. A., Bhattacharya J. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California // Int. J. Epidemiol. – 2021. – Vol. 50(2). – P. 410–419.
3. Caini, S., Bellerba F., Corso F., Díaz-Basabe A., Natoli G., Paget J, Facciotti F., De Angelis S. P, Raimondi S., Palli D., Mazzarella L., Pelicci P. G., Vineis P., Gandini S. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications // Eurosurveillance. – 2020. – Vol. 25(23). – P. 2000980.
4. David, A., Scott L., Jugwanth S, Gededzha M., Kahamba T., Zwane N., Mampeule N., Sanne I., Stevens W., Mayne E. S. Operational characteristics of 30 lateral flow immunoassays used to identify COVID-19 immune response // J. Immunol. Methods. – 2021. – Vol. 496. – P. 113096.

5. Deckert, A., Anders S., de Allegri M., Nguyen H. T., Souares A, McMahon S., Boerner K., Meurer M., Herbst K., Sand M., Koeppel L., Siems T., Brugnara L., Brenner S., Burk R., Lou D., Kirrmaier D., Duan Y., Ovchinnikova S., Marx M., Kräusslich H. G., Knop M., Bärnighausen T., Denkinger C. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 39.

6. Dou, X., Wang E., Hu J., Zong Z., Jiang R., Wang M., Kan L., & Zhang X. Comparison of three automatic chemiluminescent immunoassays for monitoring dynamic profile of SARS-CoV-2 IgG and IgM // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2021. – Vol. 35(1). – P. e23681.

7. Geurtsvan Kessel, C. H., Okba N. M. A., Igloi Z., Bogers S., Embregts C. W. E., Laksono B. M., Leijten L., Rokx C., Rijnders B., Rahamat-Langendoen J., van den Akker J. P. C., van Kampen J. J. A., van der Eijk A. A., van Binnendijk R. S., Haagmans B., Koopmans M. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment // *Nat. Commun.* – 2020. – № 11. – P. 3436.

8. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C, Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 778–785.

9. Kobashi, Y., Shimazu Y., Nishikawa Y., Kawamura T., Kodama T., Obara D., Tsubokura M. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107360.

10. Li, Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S, Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(9). – P. 1518–1524.

11. Long, Q. X., Liu B. Z., Deng H. J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat Med.* – 2020. – № 26. – P. 845–848.

12. Nopsopon, T., Pongpirul K., Chotirosniramit K., Jakaew W., Kaewwijit C., Kanchana S., Hirsansuthikul N. Sero-prevalence of hospital staff in a province with zero COVID-19 cases // *PLoS One*. – 2021. – № 16(4). – P. e0238088.

13. Sacristan, M. S., Collazos-Blanco A., Cintas M. I. Z., García A. S., de Villavicencio C. Y., Maestre M. M. Comparison of various serological assays for novel SARS-COV-2 // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40(5). – P. 963–968.

14. To, K. K., Tsang O. T., Leung W. S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – № 20(5). – P. 565–574.

15. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – Access of mode: <https://covid19.who.int/>. – Access of date: 11.05.2022.

16. Xie, J., Ding C., Li J., Wang Y., Guo H., Lu Z., Wang J., Zheng C., Jin T., Gao Y., He H. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(10). – P. 2004–2010.

17. Xie, X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: relationship to Negative RT-PCR Testing // *Radiology*. – 2020. – Vol. 296. – P. E41–E45.

18. Yang, L., Xu Q., Yang B., Li J., Dong R, Da J., Ye Z., Xu Y., Zhou H., Zhang X., Liu L, Zha Y, Yu F. IgG antibody titers against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein correlate with the severity of COVID-19 patients // *BMC Microbiol.* – 2021. – № 21(1). – P. 351.

19. Zainol Rashid, Z., Othman S. N., Abdul Samat M. N., Ali U. K., Wong K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays // *Malays. J. Pathol.* – 2020. – № 42(1). – P. 13–21.

20. Zou, L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H. L., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382(12). – P. 1177–1179.

## References

1. Appak, Ö., Gülmez A., Güzel I, Gezer N. S., Doruk Ö. G., Ergor O. A., Esen N., Sayiner A. A. Evaluation of COVID-19 antibody response with using three different tests // *Iran. J. Microbiol.* – 2021. – Vol. 13(5). – P. 565–573.

2. Bendavid, E., Mulaney B., Sood N., Shah S., Bromley-Dulfano R., Lai C., Weissberg Z., Saavedra-Walker R., Tedrow J., Bogan A., Kupiec T., Eichner D., Gupta R., Ioannidis J. P. A., Bhattacharya J. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California // *Int. J. Epidemiol.* – 2021. – Vol. 50(2). – P. 410–419.

3. Caini, S., Bellerba F., Corso F., Díaz-Basabe A., Natoli G., Paget J., Facciotti F., De Angelis S. P., Raimondi S., Palli D., Mazzarella L., Pelicci P. G., Vineis P., Gandini S. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications // *Eurosurveillance.* – 2020. – Vol. 25(23). – P. 2000980.

4. David, A., Scott L., Jugwanth S, Gededzha M., Kahamba T., Zwane N., Mampeule N., Sanne I., Stevens W., Mayne E. S. Operational characteristics of 30 lateral flow immunoassays used to identify COVID-19 immune response // *J. Immunol. Methods.* – 2021. – Vol. 496. – P. 113096.

5. Deckert, A., Anders S., de Allegri M., Nguyen H. T., Souares A., McMahon S., Boerner K., Meurer M., Herbst K., Sand M., Koeppel L., Siems T., Brugnara L., Brenner S., Burk R., Lou D., Kirrmaier D., Duan Y., Ovchinnikova S., Marx M., Kräusslich H. G., Knop M., Bärnighausen T., Denkinger C. Effectiveness and cost-effectiveness of four different strategies for SARS-CoV-2 surveillance in the general population (CoV-Surv Study): a structured summary of a study protocol for a cluster-randomised, two-factorial controlled trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22(1). – P. 39.

6. Dou, X., Wang E., Hu J., Zong Z., Jiang R., Wang M., Kan L., & Zhang X. Comparison of three automatic chemiluminescent immunoassays for monitoring dynamic profile of SARS-CoV-2 IgG and IgM // *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2021. – Vol. 35(1). – P. e23681.

7. Geurtsvan Kessel, C. H., Okba N. M. A., Igloi Z., Bogers S., Embregts C. W. E., Laksono B. M., Leijten L., Rokx C., Rijnders B., Rahamat-Langendoen J., van den Akker J. P. C., van Kampen J. J. A., van der Eijk A. A., van Binnendijk R. S., Haagmans B., Koopmans M. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment // *Nat. Commun.* – 2020. – № 11. – P. 3436.

8. Guo, L., Ren L., Yang S., Xiao M., Chang D., Yang F., Dela Cruz C. S., Wang Y., Wu C., Xiao Y., Zhang L., Han L., Dang S., Xu Y., Yang Q. W., Xu S. Y., Zhu H. D., Xu Y. C., Jin Q., Sharma L., Wang L., Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71(15). – P. 778–785.

9. Kobashi, Y., Shimazu Y., Nishikawa Y., Kawamura T., Kodama T., Obara D., Tsubokura M. The difference between IgM and IgG antibody prevalence in different serological assays for COVID-19; lessons from the examination of healthcare workers // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107360.

10. Li, Z., Yi Y., Luo X., Xiong N., Liu Y., Li S., Sun R., Wang Y., Hu B., Chen W., Zhang Y., Wang J., Huang B., Lin Y., Yang J., Cai W., Wang X., Cheng J., Chen Z., Sun K., Pan W., Zhan Z., Chen L., Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92(9). – P. 1518–1524.

11. Long, Q. X., Liu B. Z., Deng H. J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19 // *Nat Med.* – 2020. – № 26. – P. 845–848.

12. Nopsopon, T., Pongpirul K., Chotirosniramit K., Jakaew W., Kaewwijit C., Kanchana S., Hiransuthikul N. Sero-prevalence of hospital staff in a province with zero COVID-19 cases // *PLoS One.* – 2021. – № 16(4). – P. e0238088.

13. Sacristan, M. S., Collazos-Blanco A., Cintas M. I. Z., García A. S., de Villavicencio C. Y., Maestre M. M. Comparison of various serological assays for novel SARS-COV-2 // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. – Vol. 40(5). – P. 963–968.

14. To, K. K., Tsang O. T., Leung W. S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples

and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2020. – № 20(5). – P. 565–574.

15. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. – Access of mode: <https://covid19.who.int/>. – Access of date: 11.05.2022.

16. Xie, J., Ding C., Li J., Wang Y., Guo H., Lu Z., Wang J., Zheng C., Jin T., Gao Y., He H. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92(10). – P. 2004–2010.

17. Xie, X., Zhong Z., Zhao W., Zheng C., Wang F., Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: relationship to Negative RT-PCR Testing // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296. – P. E41–E45.

18. Yang, L., Xu Q., Yang B., Li J., Dong R., Da J., Ye Z., Xu Y., Zhou H., Zhang X., Liu L, Zha Y., Yu F. IgG antibody titers against SARS-CoV-2 nucleocapsid protein correlate with the severity of COVID-19 patients // *BMC Microbiol.* – 2021. – Vol. 21(1). – P. 351.

19. Zainol Rashid, Z., Othman S. N., Abdul Samat M. N., Ali U. K., Wong K. K. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. Malays // *J. Pathol.* – 2020. – Vol. 42(1). – P. 13–21.

20. Zou, L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H. L., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382(12). – P. 1177–1179.

Поступила 30.05.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.12>

*И. А. Логинова<sup>1</sup>, А. А. Устинович<sup>1</sup>, Ю. А. Устинович<sup>4</sup>,  
Е. Н. Альферович<sup>1</sup>, В. В. Хотько<sup>2</sup>, Н. А. Скорочарова<sup>3</sup>,  
И. Н. Середич<sup>3</sup>, А. В. Мишутина<sup>3</sup>, И. И. Паюк<sup>1</sup>, Т. Н. Нагорная<sup>5</sup>*

## **АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ НЕОНАТАЛЬНОГО ХОЛЕСТАЗА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>*

*УЗ «3-я детская городская клиническая больница» г. Минска<sup>2</sup>*

*УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска<sup>3</sup>*

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>4</sup>*

*ГУ «РНПЦ Мать и дитя»<sup>5</sup>*

*Желтухи, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина, занимают особое место в структуре неонатальных желтух. Механическая или обтурационная желтуха сопровождается развитием механической непроходимости желчных протоков, что клинически проявляется желтушным прокрашиванием кожи и склер. Основной причиной неонатальной желтухи с преобладанием прямой гипербилирубинемии является перенесенный неонатальный гепатит, следствием которого явилась атрезия внепеченочных или внутрипеченочных желчевыводящих путей. Однако, нельзя исключать и наследственную природу заболевания. Диагностический поиск генеза заболевания и установление уровня поражения билиарной системы является весьма сложной задачей и требует проведения не рутинных лабораторно-инструментальных исследований, таких как, УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием и спектральной доплерографии, магнитнорезонансная томография (МРТ), эластография печени, чрезкожная пункционная печеночная биопсия. Необходимыми являются консультации генетика, гепатолога, хирурга. Лечение столь тяжелой патологии, проявляющейся в неонатальном периоде, должно быть комплексным и осуществляться на принципе междисциплинарного подхода, проводиться в высокоспециализированных медицинских учреждениях. Авторами статьи рассмотрены и проанализированы 3 клинических случая неонатального холестаза различного генеза.*

*Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.*

**Ключевые слова:** холестатический гепатит, атрезия желчевыводящих путей, новорожденные дети.

*I. A. Loginova, A. A. Ustinovich, Y. A. Ustsinovich, E. N. Alferovich,  
V. S. Khatsko, N. A. Skorocharova, I. N. Seredich, A. V. Mishutina,  
I. I. Pauk, T. N. Nahornaja*

## **ACTUAL PROBLEMS OF NEONATAL CHOLESTASIS**

*Jaundice, caused by a primary violation of the excretion of conjugated bilirubin, occupy a separate place in the structure of jaundice of the newborn. Obstructive jaundice is accompanied by the development of mechanical obstruction of the bile-ducts, which is clinically manifested by yellowish pigmentation of the skin and sclera. Neonatal hepatitis is the main cause of neonatal jaundice with a predominance of direct hyperbilirubinemia. It is resulted in atresia of the extrahepatic or intrahepatic biliary tract. However, the hereditary nature of the disease cannot be ruled out. Neonatal jaundice workup is a very difficult task and requires non-routine laboratory and instrumental studies, such as abdominal ultrasound with duplex scanning and spectral Doppler ultrasonography, magnetic resonance imaging, liver elastography, percutaneous puncture*

*liver biopsy. Consultation of a geneticist, hepatologist and surgeon is required. The treatment strategy of such severe neonatal pathology need complex, multidisciplinary approach and should be carried out only in highly specialized medical centers. The authors have analyzed the 3 clinical cases of neonatal cholestasis of various nature.*

*Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.*

**Key words:** *cholestatic hepatitis, biliary tracts atresia, newborns.*

**Ж**елтухи, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина, называются механическими. Они занимают особое место в структуре желтух новорожденных. Иначе механическая или обтурационная желтуха определяется как осложнение патологических процессов, нарушающих отток желчи на различных уровнях желчевыводящих протоков, как группа болезней билиарной системы и поджелудочной железы, сопровождающихся развитием механической непроходимости желчных протоков, клинически проявляющихся желтушным окрашиванием кожи и склер [5].

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных является несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма [2]. Последнее объясняется относительной незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутриспеченочную желчную систему, повышенной проницаемостью межклеточных соединений, низкой холекинетической активностью по желчевыводящей системе и повышенной реабсорбцией компонентов желчи в кишечнике [4].

Нарушения периода ранней адаптации, состояния острой и хронической гипоксии, тяжелая сопутствующая перинатальная патология существенно удлиняют сроки их становления и могут приводить к значительному повышению компонентов желчи в крови, увеличению размеров печени, изменению цвета стула вплоть до полной его ахолии и потемнению мочи.

В основе этих изменений лежат различной степени деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми и поэтому обозначенные термином транзиторный неонатальный холестаз [6].

Другой статистически значимой причиной механической желтухи у новорожденных является

атрезия внепеченочных желчных протоков. Частота этого заболевания в разных регионах составляет от 1:3500 до 1:20 000, в среднем – 1 случай на 10 000 живорожденных. Нередко причиной внепеченочной атрезии желчных путей являются перенесенные внутриутробно вирусные инфекции.

Реже механическая желтуха в периоде новорожденности встречается при кистах, желчных камнях, желчных пробках общего желчного протока и сдавлении общего желчного протока опухолью и другими объемными образованиями [3].

Внутрипеченочный холестаз отмечается при синдромальной (синдром Алажиля и др.) и несиндромальной формах гипоплазии внутриспеченочных желчных протоков, перинатальном склерозирующем холангите, муковисцидозе, дефиците 1-антитрипсина, синдроме Вильсона-Коновалова, др. Кроме того, аномалии развития желчных путей, наряду с пороками развития других органов, могут наблюдаться при хромосомных заболеваниях – трисомии 13, 18, 21 пар хромосом.

Основными клиническими особенностями механических желтух являются: желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком; увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки; темная моча, обесцвеченный стул; высокий уровень прямого билирубина, повышение глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина и других маркеров холестаза; отсроченное, умеренное повышение Аспартатаминотрансферазы (AST), Аланинаминотрансфераза (ALT), изменение соотношения АЛТ/АСТ  $\leq 1$ ; отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ)  $> 80\%$ ). При длительности холестаза более 1,5–2 недель отмечаются последствия нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) жиров и жирорастворимых витаминов, следствием чего является плохая прибавка в массе, нейромышечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения и др. [4].

Лечение механической желтухи при холестазах сводится к лечению основного заболевания,

то есть к обеспечению проходимости желчевыводящих протоков. При атрезии внепеченочных желчных протоков коррекция очень сложна и сводится к серьезному хирургическому вмешательству. Основным методом лечения при поражениях внутрипеченочных желчных протоках остается трансплантация печени. Выживаемость после такой операции составляет от 83 до 96 %, по данным мировых центров [1].

Лечение столь тяжелой патологии, проявляющейся в неонатальном периоде, должно быть комплексным и осуществляться на принципе междисциплинарного подхода, проводится в высокоспециализированных медицинских учреждениях.

Предметом нашего академического интереса явились трое детей, у которых проявления холестаза были зафиксированы в неонатальном периоде либо на втором месяце жизни.

*Ребенок Д.* (девочка) родилась от 1-й беременности 1-х срочных родов в 40 недель. Настоящая беременность протекала без особенностей. Масса ребенка при рождении 4000 грамм, длина 54 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Девочка с 1-х суток жизни находилась на совместном с матерью пребывании, вскармливалась из груди по требованию, получала докорм базовой молочной смесью. На 3-и сутки жизни в биохимическом анализе крови выявлен повышенный уровень СРБ (С-реактивный белок) до 24,5 мг/л, в связи с чем назначен курс антибактериальной терапии (препарат из группы защищенных пенициллинов через рот в возрастной дозировке курсом 3 дня). На 5-е сутки жизни СРБ нормализовался (8,7 мг/л). Следует отметить, что на 3-и сутки жизни выявлено повышение общего билирубина до физиологических значений (183,8 мкмоль/л), однако фракция прямого билирубина составила 75,1 мкмоль/л, т. е. 40,1 %. В динамике на 5-е сутки жизни уровень общего билирубина снизился до 161,3 мкмоль/л, однако фракция прямого – выросла до 89,2 мкмоль/л, т. е. составила 55,3 % от общего. Прочие лабораторные тесты (AST, ALT, Щелочная фосфатаза (ЩФ), общий белок, альбумин, глюкоза) соответствовали возрастной норме. В общем анализе крови, взятом на 1-е и 3-и сутки, обнаружен моноцитоз до, соответственно, 14 % и 15 %, при этом анализ крови на 1-е сутки – без особенностей. Ребенок вакцинирован по возрасту. На 5-е сутки жизни девочка была выпи-

сана на амбулаторный этап с рекомендациями дальнейшего динамического контроля показателей пигментного обмена. В течение первого месяца жизни девочка находилась под наблюдением участкового педиатра, вскармливалась преимущественно из груди матери, прибавка в массе составила 600 грамм; мать жалоб не предъявляла. В возрасте 1 месяц 3 дня после забора крови из пальчика кровоточивость не прекращалась в течение 5-ти часов, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации с предварительным диагнозом «Поздняя геморрагическая болезнь новорожденного». В коагулограмме зафиксирована выраженная гипокоагуляция (сгусток не образовывался), произведена трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП), внутримышечно введен витамин К<sub>1</sub> в лечебной дозировке, после чего показатели коагулограммы улучшились (АЧТВ 38,1 сек, ПТВ 19,8 сек, ПТИ 0,57, МНО 1,74, ТВ 20 сек, фибриноген А 2,75 г/л, D-димеры 110 нг/мл). При повторном исследовании через 2 суток показатели коагулограммы полностью нормализовались. При этом, уже при поступлении в стационар и в динамике выявлен повышенный уровень прямого билирубина: в возрасте 1 месяц 4 дня общий – 80,2 мкмоль/л, прямой – 46,2 (57,6 %); в 1 месяц 7 дней, соответственно, 97,8 мкмоль/л и 54,3 мкмоль/л (55,5 %). Кроме того, зафиксировано повышение ALT и AST, значения которых составили, соответственно, 52 ЕД/л и 85 ЕД/л, а в динамике – 62,7 ЕД/л и 100,2 ЕД/л (референсный интервал для ALT – 13–45; для AST – 15–60 ЕД/л). Увеличенными оказались показатели гамма ГТП, соответственно, в этих же тестах – 226 ЕД/л и 311,7 ЕД/л (референсные значения до 39 ЕД/л) и показатели ЩФ – 630 ЕД/л и 693 ЕД/л (норма до 341 ЕД/л); а значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были в пределах нормы – 249,2 ЕД/л (референсный интервал 180–430 ЕД/л); уровень ферритина составил 559 нг/мл (при норме до 500 нг/мл). Общий анализ крови при поступлении соответствовал возрастной норме, в динамике появилась анемия (уровень гемоглобина 90 г/л, эритроцитов –  $2,82 \times 10^{12}/л$ ). В копрограмме выявлена и сохранялась стеаторея (нейтральный жир 4+, мыла 3+), кал имел гипохолчный оттенок; уровень кальпротектина составил более 1050 мкг/г при норме до 500 мкг/г. При проведении нейросонографии, УЗИ тимуса и щитовидной железы не выявлено никаких осо-

бенностей. На эхокардиографии (ЭХО-КГ) визуализировалось малое межпредсердное сообщение, аномально расположенные хорды левого желудочка; электрокардиограмма (ЭКГ) – возрастная норма. На УЗИ внутренних органов не выявлено никаких особенностей, данных в пользу портальной гипертензии не выявлено. На УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием и спектральной доплерографии (в возрасте 1 месяц 10 дней) зафиксированы диффузные изменения в паренхиме печени, уплотнение стенок ее сосудов, наличие множественных лимфоузлов округлой формы в области ворот печени, гипоплазия желчного пузыря, нормокинетический гепатопетальный кровоток в воротной вене, спленогальный нормокинетический кровоток в селезеночной вене, бифазный кровоток в печеночных венах, реакция верхнебрыжеечной вены на фазы дыхания снижена, что по совокупности признаков может соответствовать атрезии желчевыводящих путей. Проведена магнитнорезонансная томография (МРТ) брюшной полости в том же возрасте, выявлена гипоплазия желчного пузыря, отсутствие визуализации холедоха, а также остальных желчных протоков, что может быть расценено как билиарная атрезия. Однако, данные МРТ не могут являться абсолютными вследствие некоторого ограничения предела возможностей метода исследования. В этом же возрасте выполнена эластография печени, согласно которой полученные результаты жесткости паренхимы могли свидетельствовать в пользу фиброза F-4 по шкале METAVIR. Результаты обследования в пользу потенциального инфицирования оказались отрицательными: методом ПЦР ДНК цитомегаловируса, герпес-вируса 1, 2 типа, токсоплазмоза, вируса гепатита В и С в крови, а также ЦМВ в моче – не обнаружены. Исследование методом ИФА: иммуноглобулины G к цитомегаловирусу положительные, иммуноглобулины M отрицательные. Проведена гормонометрия: уровень паратгормона 61,07 пг/мл, витамина Д – 12,85 нг/мл (референсный интервал 25–47 нг/мл), ТТГ – 4,2 МЕ/л (референтные значения 0,5–5 МЕ/л), свободный Т4 – 19,4 пг/мл (референсные значения 11,5–23 пг/мл). Ребенок консультирован генетиком, взяты пробы крови и мочи для исследования на предмет наследственных болезней обмена. На основании клинико-лабораторных данных и результатов инструментальных исследований был сформулирован клинический диагноз: «Воспалительная бо-

лезнь печени неуточненная (К 75.9). Холестатический гепатит неуточненный. Геморрагический синдром. МАРС (межпредсердное сообщение). Аномально расположенные хорды левого желудочка. Анемия средней степени тяжести. Крупновесный новорожденный. Ребенок получил следующую терапию: дезинтоксикационная (инфузии глюкозы), гепатопротекторная (внутривенно препарат адеметионина), холеретическая-холекинетическая (препарат урсодезоксиколиевой кислоты через рот), препараты витамина Д, витамина Е, витамина А через рот, витамин К внутримышечно, фолиевая кислота. К возрасту 1 месяц 13 дней в биохимическом анализе крови уровень общего билирубина составил 110 мкмоль/л, при этом прямой – 100 мкмоль/л (90,9 % от общего), ALT 73 ЕД/л, AST 105 ЕД/л, ГГТП 341 ЕД/л, прочие показатели оказались в пределах возрастной нормы. Девочка была переведена в профильное УЗ 4-го уровня оказания медицинской помощи (РНПЦ) для дополнительной диагностики и дальнейшего лечения. Необходимым в этом клиническом случае методом диагностики явился метод чрезкожной пункционной биопсии печени, результаты которой свидетельствовали в пользу гигантоклеточной трансформации части гепатоцитов, фиброза портальных трактов, обструктивной холангиопатии, вероятно, атрезии внепеченочных желчных протоков. В возрасте 2-х месяцев уровень общего билирубина составил 135 мкмоль/л, прямого – 122 мкмоль/л (90,3 % от общего), ALT 102 ЕД/л, AST 130 ЕД/л, ГГТП 459 ЕД/л, ЩФ 612 ЕД/л. Проведен хирургический консилиум, сформулирован клинический диагноз: «ВПП: Атрезия желчевыводящих путей»; решением консилиума было воздержаться от лапаротомии, холецистэктомии, операции Касаи. Была запланирована консультация трансплантолога с решением вопроса о сроках пересадки печени.

*Ребенок М.* (девочка) родилась от 3-й беременности 2-х срочных родов в сроке 39,5 недель. Из акушерского анамнеза: 2-я беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, ребенок от 1-й беременности здоров. Настоящая беременность протекала без особенностей. Девочка родилась через естественные родовые пути с массой 3660 граммов. Ростом 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. С первых суток ребенок находился на совместном с матерью пребывании, мать жалоб не предъявляла. В биохимиче-

ском анализе крови, взятом на 1-ые сутки жизни уровень общего билирубина 48,4 мкмоль/л, прямого – 17,59 мкмоль/л (36,3 % от общего), в динамике на 3-и сутки эти показатели, соответственно, составили 230,93 и 83,9 мкмоль/л (36,3 %), на 4-е сутки – 214,31 и 97,76 мкмоль/л (45,6 %). С 4-х суток стул приобрел гипохолчный оттенок. Значения ALT на эти сутки соответствовали возрастной норме и составили, соответственно, 34,8 ЕД/л, 22 и 20 ЕД/л; AST – находились на верхней границе нормы (51 ЕД/л; 65,6 ЕД/л). Уровень СРБ был повышен на 3-и сутки жизни 14,92 мг/мл и нормализовался на 5-е сутки жизни – 8,62 мг/мл. На 6-е сутки жизни с предварительным диагнозом «Холестатический синдром неясного генеза» девочка была переведена в отделение второго этапа, где продолжала лечение и обследование. Был назначен препарат урсодезоксиголевой кислоты через рот из расчета 10 мг/кг, дезинтоксикационная терапия (инфузии глюкозы). Несмотря на проводимое лечение, прямая гипербилирубинемия прогрессировала (на 8-е сутки жизни уровень общего билирубина составил 191,85 мкмоль/л, прямого – 99,69 (51,9 % от общего), на 12-е сутки, соответственно, 139,89 и 75,58 мкмоль/л (54 %). Значения ЛДГ и ЩФ были на верхней границе референсных значений (427,2 и 180,4 ЕД/л), а показатель ГГТП оказался существенно выше нормы (1662,4 и 1266 ЕД/л, соответственно на 8-е и 12-е сутки жизни). Данные общего анализа крови на протяжении всего периода пребывания девочки в отделении новорожденных, а затем в отделении второго этапа (до 13-х суток жизни) соответствовали возрастной норме. На УЗИ органов брюшной полости на 4-е, 5-е, 8-е сутки жизни не было выявлено никаких особенностей; НСГ и ЭХО-КГ также были нормальными. На 11-е сутки жизни на теле ребенка появились подкожные гематомы на боковых поверхностях грудной клетки и спинке, геморрагические корочки в носовых ходах, однократное срыгивание с примесью алой крови; данные коагулограммы свидетельствовали в пользу выраженной гипокоагуляции (АЧТВ – 156,8 секунд, ПТВ и МНО – нет коагуляции), кровоточивость из места забора долго не прекращалась. Ребенок переведен в отделение интенсивной терапии, где произведена трансфузия свежезамороженной плазмы, геморрагический синдром был купирован. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных сформулирован кли-

нический диагноз: «Поражение печени неуточненное. Холестатический синдром. Коагулопатия, вероятно, печеночного генеза. Геморрагический синдром». Учитывая клинико-лабораторные проявления поражения печени, в возрасте 14 дней девочка была переведена УЗ 4-го уровня оказания медицинской помощи (РНПЦ) для дополнительной диагностики и дальнейшего лечения. Согласно рекомендации инфекциониста, ребенку назначен курс адеметионина 15 мг/кг в сутки курсом 10 дней, препараты урсодезоксиголевой кислоты длительно, ферментотерапия, витамин К. Проведены следующие инструментальные обследования: Эластография печени, полученные результаты свидетельствовали в пользу фиброза F-3–4 степени по шкале METAVIR; УЗИ органов брюшной полости, где отмечались признаки гепатомегалии, кровотоков в печеночных артериях и венах без особенностей; МРТ органов брюшной полости, где зафиксированы признаки фиброза, холангиоэктазии. На ЭХО-КГ отмечалась нерезкая дилатация полости левого желудочка, ускорение кровотока в ветвях легочной артерии и нисходящем отделе аорты без признаков стеноза. На фоне проводимого лечения биохимические показатели крови в возрасте 14, 19, 26 дней, 1 месяца 3 дней были следующими: AST (70, 122, 136, 118 ЕД/л), ALT (44, 71, 76, 56 ЕД/л); ГГТП (1494, 3980, 781, 619 ЕД/л); уровень общего билирубина и его прямой фракции (142 и 88,3 (62,2 %); 170 и 83,29 (48,9 %); 118 и 53,5 (45,3 %); 103 и 41,2 мкмоль/л (40 %)); показатели белка и его фракций, уровень СРБ, азотного обмена, электролиты гликемия соответствовали возрастной норме. Показатели общего анализа крови и коагулограммы на протяжении всего периода пребывания девочки в стационаре соответствовали возрастной норме; обследования на внутриутробные инфекции (цитомегаловирус, герпес, токсоплазмоз, вирусные гепатиты В и С методом ИФА и ПЦР) – отрицательный результат. Осмотрена генетиком, взяты пробы биологического материала для исключения наследственных болезней обмена. На основании проведенных обследований был сформулирован клинический диагноз: «Врожденный вирусный гепатит [Р 35.3]. Врожденный холестатический гепатит неуточненный, осложненный фиброзом печени. Холангиоэктазия». Прибавка в массе за первый месяц жизни составила 700 граммов. Особенности соматического статуса было сохранение гипохоллии стула. В воз-

расте 1 месяца 6 дней девочка была переведена в Детскую инфекционную клиническую больницу для дальнейшего лечения. За время пребывания в этом учреждении здравоохранения повторно была проведена эластография печени (без динамики от предыдущего исследования), проконтролированы биохимические показатели крови, повторно произведен забор крови на возможные возбудители перинатальных гепатитов (отрицательно). В возрасте 1 месяца 19 дней ребенок переведен в профильное отделение 4-го уровня (РНПЦ) для проведения пункционной биопсии печени. На момент перевода уровень общего и прямого билирубина составляли 119 и 67 мкмоль/л (56,3 % от общего), АСТ – 160 ЕД/л, АЛТ – 160 мкмоль/л, ГГТП – 703 ЕД/л. В динамике в 2-х месячном возрасте значения ГГТП увеличились до 1400 ЕД/л, уровень церулоплазмينا оказался резко повышенным – 600 мг/дл. Был сформулирован диагноз: «Врожденный холестатический гепатит. Нельзя исключить болезнь Вильсона-Коновалова». Ребенок направлен на консультацию к трансплантологу для решения вопроса о сроках трансплантации печени. Генетическое обследование ребенка и семьи продолжается, окончательный диагноз находится в процессе уточнения.

Ребенок С. (мальчик) родился от 1-й беременности 1-х срочных родов в сроке 39 недель. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Мальчик родился с массой 2929 граммов. Ростом 52 см, оценка по Апгар 8/9 баллов. Клинико-лабораторных данных в пользу нарушения пигментного обмена на этапе родильного дома не зафиксировано. В возрасте 1,5 месяца ребенок консультирован гематологом в связи с анемией средней степени тяжести, выявленной на амбулаторном этапе. В этом же возрасте случайной находкой явились признаки холестаза в биохимическом анализе крови (общий билирубин 93 мкмоль/л, прямой 59 мкмоль/л (63,4 % от общего), а также признаки печеночного цитолиза (АЛТ 52 ЕД/л, АСТ 79 ЕД/л). Было рекомендовано провести курс терапии препаратами железа и фолиевой кислоты, а показатели пигментного обмена проконтролировать в динамике. В возрасте 2 месяца 20 дней в биохимическом анализе крови отмечалась отрицательная динамика: общий билирубин 157 мкмоль/л, прямой 77 мкмоль/л (49,1 % от общего), АЛТ 175 ЕД/л,

АСТ 183 ЕД/л, в этом же возрасте появилась иктеричность кожных покровов. Ребенок госпитализирован в отделение второго этапа с диагнозом «Неонатальная желтуха, затяжное течение». При мониторинговании показателей пигментного обмена установлено, что синдром холестаза прогрессирует: в возрасте 2 месяца 3 недели, 3 месяца, 3 месяца 5 дней уровни общего билирубина и его прямой фракции составили, соответственно, 122 мкмоль/л и 57 мкмоль/л (53,1 % от общего); 111,1 и 59,9 мкмоль/л (53,9 % от общего); 95,3 и 55,4 мкмоль/л (58,1 %). Показатели трансаминаз в этих же тестах не имели четкой тенденции к снижению: АЛТ 165,4 ЕД/л, 155,9 ЕД/л, 153,8 ЕД/л; АСТ 175,8 ЕД/л, 163,2 ЕД/л, 159,9 ЕД/л. Уровень ЩФ в динамике нарастал: 357,3 ЕД/л, 668,6 ЕД/л, 692,3 ЕД/л. В общем анализе крови отмечалась анемия легкой степени тяжести, в лейкоцитарной формуле изменений не зафиксировано; показатели гемостаза также оказались в пределах возрастной нормы. В копрограмме выявлена стеаторея, стул имел серый гипохолчный оттенок. Ребенок обследован на предмет наличия внутриутробной инфекции. В крови методом ИФА иммуноглобулинов класса М к токсоплазме, герпесу 1 и 2 типа, цитомегаловирусу не было обнаружено, а также исключены парентеральные гепатиты В и С (не обнаружено HbS и HCV антигенов). Методом ПЦР в крови не обнаружена ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Бара; а также цитомегаловируса в моче. Гормонометрией (в возрасте 3 месяцев) зафиксированы низкий уровень витамина Д 10,49 нг/мл, повышенный уровень паратгормона 166,6 пг/мл, а показатели тиреоидного статуса оказались в норме (ТТГ 3,4 мМЕ/л, свободный Т4 17,2 нг/мл). На основании клинико-лабораторных данных сопутствующим диагнозом явился «Рахит средней степени тяжести», назначен витамин Д<sub>3</sub> в лечебной дозировке (2500 ЕД/сутки) под контролем гормонометрии и пробы Сулковича. В динамике через 2 недели уровень паратгормона снизился до 86,3 пг/мл, а витамина Д повысился до 12,84 нг/мл; лечение рахита было рекомендовано продолжить. В возрасте 3 месяца на УЗИ органов брюшной полости была обнаружена гипоплазия желчного пузыря, а также особенности строения портальной системы (разветвление на 3 ветви, дилатация ствола и трифуркация портальной вены, впадение ее в селезеночную). Также на ЭХО-КГ выявлен

ВПС (врожденный порок сердца): Бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Добавочная верхняя левая полая вена, дренирующаяся в коронарный синус. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. ООО. На УЗИ тимуса выявлена его гипоплазия, нейросонография – без особенностей. На УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией установлены косвенные признаки атрезии желчевыводящих путей, подтверждены особенности строения сосудов системы воротной вены. В этом же возрасте проведена эластография печени, полученные результаты которой по жесткости паренхимы зафиксировали фиброз F 4 по шкале METAVIR. В возрасте 3,5 месяцев проведена динамическая гепатостинциграфия, где не было выявлено наличие блока оттока желчи из печени, т. е. сцинциграфически желчные протоки оказались проходимы. В возрасте 3 месяцев 10 дней в хирургическом отделении произведена чрезкожная пункционная биопсия печени, в результате которой было сделано следующее заключение: «Гистологическая картина характерна для атрезии внутрипеченочных желчных ходов. Фиброз 2 степени». Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту, антропометрические параметры в 4 месяца – масса тела 6150 граммов при долженствующей 5870 граммов). Малыш неоднократно консультирован инфекционистами, сотрудниками кафедры детских болезней, детскими хирургами, трансплантологом; все рекомендации выполнялись. С целью исключения наследственных болезней обмена взяты пробы биологического материала. На основании клинико-лабораторных тестов и данных инструментальных методов исследования был сформулирован клинический диагноз: «Воспалительная болезнь печени неуточненная (К 75.9). Врожденный холестатический гепатит, фиброз 2, частичная атрезия желчевыводящих путей. Особенности строения портальной системы. ВПС (бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. Добавочная левая верхняя полая вена. ООО. НК 0 степени. Рахит средней степени тяжести, подострое течение». В условиях стационара ребенок получил следующее лечение: препараты урсодезоксихолевой кислоты, курс адеметионина (10 дней) внутривенно, жирорастворимые витамины. На фоне проводимой терапии наметилась положительная

лабораторная динамика. Так, по данным биохимического анализа крови, взятом в возрасте 3 месяца 12 дней, 3 месяца 20 дней, 4 месяца, уровень общего билирубина и его прямой фракции составил, соответственно, 89 и 49,3 мкмоль/л (55,4 %), 70,2 и 39,7 мкмоль/л (56,5 %), 543,6 и 13,5 мкмоль/л (24,7 %). Уровень ALT в этих же тестах был, соответственно, 154,7 ЕД/л, 146,8 и 119,7 ЕД/л; AST – 150,2 ЕД/л, 141,4 и 115,7 ЕД/л. Показатели щелочной фосфатазы равнялись в эти же сроки 482,1 ЕД/л, 481,9 и 430 ЕД/л; ГГТП – 326,5 ЕД/л, 347 и 337,9 ЕД/л; уровень общего холестерина в 4 месяца был 4 мкмоль/л, что не превышало допустимую норму. К 4-х месячному возрасту нормализовались показатели красной крови – гемоглобин 119 г/л, эритроциты  $4,2 \times 10^9$ /л и гематокрит 34 %. Кормление малыша проводилось базовой смесью, с 4,5 месяцев рекомендовано постепенное введение прикормов. В этом же возрасте мальчик был выписан домой с положительной клинико-лабораторной динамикой. Рекомендациями для амбулаторного ведения было продолжение приема витамина Д в лечебной дозе под контролем его содержания в сыворотке крови и уровня кальция в моче, наблюдение кардиолога, инфекциониста, контроль гемостаза, биохимического анализа крови в динамике, продолжение приема препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг, курсы адеметионина (по согласованию с гепатологом). При прогрессировании процесса (рост общего и прямого билирубина, холестаза, клинических проявлениях асцита) рекомендована повторная консультация гепатолога и трансплантолога. Катамнестическое обследование ребенка в возрасте 1 года не выявило никаких клинико-лабораторно-инструментальных данных в пользу поражения печени.

Холестатические желтухи являются проблемой в современной неонатологии в связи с целым рядом причин. Среди них успехи акушерско-гинекологической помощи по вынашиванию беременности при её протекании на неблагоприятном фоне, фармакологическое воздействие на плод и новорожденного, и ряд в настоящее время неизвестных причин. Но клиническая практика демонстрирует отсутствие стойкой тенденции к снижению данной патологии. Обмен опытом между научными сотрудниками и практиками призван оптимизировать диагностический поиск и терапию таких пациентов.

## Литература

1. Володин, Н. Н. с соавторами. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 6. – С. 9–18.
2. Дегтярев, Д. Н. Желтуха новорожденных: принцип диагностики, профилактики и лечения гипербилирубинемии / Д. Н. Дегтярев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 3. – С. 9–13.
3. Неонатология / под ред. Г. В. Яцык, Г. А. Самсыгиной. – М.: Издательский Дом «Династия», 2006. – 464 с.
4. Ткаченко, А. К. Желтухи неонатального периода: учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко [и др.]. – Минск: БГМУ, 2017. – 96 с.
5. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2-х т. Т. 2: учеб. пособие / Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-5771-9.
6. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. – 1526 p.

## References

1. Volodin, N. N. s soavtorami. Protokol diagnostiki i lechenija giperbilirubinemii u novorozhdennyh detej // Voprosy prakticheskoy pediatrii. – 2006. – T. 1, № 6. – S. 9–18.
2. Degtjarev, D. N. Zheltuha novorozhdennyh: princip diagnostiki, profilaktiki i lechenija giperbilirubinemii / D. N. Degtjarev // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – 2003. – №3. – S. 9–13.
3. Neonatologija / pod red. G. V. Jacyk, G. A. Samsyginov. – M.: Izdatel'skij Dom «Dinastija», 2006. – 464 s.
4. Tkachenko, A. K. Zheltuhi neonatal'nogo perioda: uchebno-metodicheskoe posobie / A. K. Tkachenko [et al.]. – Minsk: BGMU, 2017. – 96 s.
5. Shabalov, N. P. Neonatologija: v 2-h t. T. 2: uchebnoe posobie // N. P. Shabalov [et al.]. – 7-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2020. – 752 s. – ISBN 978-5-9704-5771-9.
6. Neonatology: pathophysiology and management of the newborn / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994. – 1526 p.

Поступила 07.06.2022 г.

О. И. Родионова

## ТИМПАНОСТОМИЯ ПРИ ЭКССУДАТИВНОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ У ДЕТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Острые и хронические средние отиты сохраняют лидирующие позиции в структуре причин кондуктивной тугоухости. Острым средним отитом к 3 годам переболевает каждый второй ребенок, к 5 годам – до 70 % детей. Хронический экссудативный средний отит обнаруживается при массовых осмотрах детей 2 – 7 лет в 30,2 % случаев. Пусковым моментом в развитии экссудативного среднего отита, как острой, так и хронической формы, является нарушение вентиляционной и дренажной функций слуховой трубы. Элиминация экссудата из барабанной полости после санации носоглотки и восстановления функции слуховой трубы происходит в 75 % случаев. В случаях, когда функция слуховой трубы не восстанавливается после аденотомии и консервативного лечения, показано выполнение шунтирования барабанной полости. В ряде стран методика тимпаностомии (шунтирования барабанной полости) широко внедрена как метод хирургического лечения при остром и хроническом экссудативном среднем отите. Однако единого мнения о методике выполнения вмешательства и дальнейшем ведении пациентов у специалистов нет. В статье дан обзор мнений и результатов использования методики шунтирования барабанной полости при экссудативном среднем отите у детей.*

**Ключевые слова:** *средний отит, тимпаностомия, дети.*

V. Radzionava

## TYMPANOSTOMY IN CASE OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN

*Acute and chronic otitis media remain the leading causes of conductive hearing loss. Every second child by the age of 3 years and by the age of 5 years up to 70 % of children had acute otitis media. Chronic otitis media with effusion is detected during mass examinations of children aged from 2 to 7 years in 30.2 % of cases. The starting point in the development of otitis media with effusion both acute and chronic forms is a violation of the ventilation and drainage functions of the auditory tube. Elimination of effusion from the tympanic cavity after nasopharynx therapy and rehabilitation of the function of the auditory tube occurs in 75 % of cases. Tympanostomy is indicated where the function of the auditory tube is not restored after adenotomy or conservative treatment. Tympanostomy is widely introduced as a method of surgical treatment for otitis media with effusion both acute and chronic forms in a number of countries. However, there is no consensus on the method of intervention and further management of patients among specialists. The article provides an overview of the opinions and results of tympanostomy using in case of otitis media with effusion in children.*

**Key words:** *otitis media, tympanostomy, children.*

**А**кустическая информация является одним из важнейших потоков стимулов для развития и функционирования головного мозга и высшей нервной деятельности в течении всей жизни человека, и особенно такое стимулирование

важно в детском возрасте, в период формирования речи и максимально интенсивного развития интеллекта. Поэтому вопросы патологии слухового анализатора в детском возрасте не теряют своей актуальности.

Заболевания среднего уха (острые и хронические средние отиты) сохраняют лидирующие позиции в структуре причин кондуктивной (обусловленной нарушением проведения звука к рецептору) тугоухости. Острым средним отитом к 3 годам переболевает каждый второй ребенок, к 5 годам – до 70 % детей. Хронический экссудативный средний отит (ХЭСО), протекающий без признаков и симптомов острого воспаления и в то же время являющийся основной причиной кондуктивной тугоухости в детской практике, обнаруживается при массовых осмотрах детей 2–7 лет в 30,2 % случаев. Формированию ХЭСО способствует патология лимфоэпителиального глоточного кольца, широко распространенная в данной возрастной группе, иммунные и аллегологические нарушения, персистирующая герпес-вирусная инфекция. По данным ЛОР-отделения 3 ГКБ г. Минска, все пациенты с впервые установленным диагнозом ХЭСО ранее к ЛОР-врачу не обращались, нарушение слуха у ребенка замечено не было, причиной обращения явились симптомы со стороны верхних дыхательных путей и околоносовых пазух. Таким образом, хроническая патология среднего уха у детей дошкольного возраста по обращаемости диагностируется плохо. Очевидно, причиной тому является длительное бессимптомное течение заболевания, не вызывающее нарушения самочувствия ребенка и не привлекающее внимания как родителей, так и медицинских работников. В данном аспекте значительную роль играет скрининговое тимпанометрическое обследование детей раннего и дошкольного возраста [1, 3, 4, 7, 8].

Что касается терминологии и классификации, современными авторами ЭСО подразделяется на острый (в течение 3 недель), подострый (3–8 недель) и хронический (более 8 недель). Под термином «острый затянувшийся средний отит» следует понимать течение заболевания длительностью 3–5 недель, несмотря на проведенные 1–2 адекватных курса антибиотикотерапии. «Рецидивирующий острый средний отит» подразумевает 3 и более эпизодов заболевания в течение 6 месяцев или 4 эпизода в году, при этом факт окончания каждого эпизода (выздоровление) имел место. Также авторы сходятся во мнении, что характер экссудата для формулировки диагноза большого значения не имеет, так как количество форменных элементов в экссудате определяет не форму отита, а стадию течения заболева-

ния. Независимо от характера экссудата, острая форма экссудативного отита у детей требует назначения системной антибиотикотерапии, в то же время хроническая, как правило, системной антибиотикотерапии не требует, оставляя преимущество за коррекцией патогенетических механизмов, в частности, функции слуховой трубы [3, 7, 8].

Пусковым моментом в развитии ЭСО, как острой, так и хронической формы, является нарушение вентиляционной и дренажной функций слуховой трубы. Как правило, в детском возрасте в большинстве случаев функция слуховой трубы нарушена при гипертрофии миндалин лимфоэпителиального глоточного кольца. Значительную роль в функционировании слуховой трубы, и в частности, ее глоточного устья, играют мышцы глотки (мышца, напрягающая нёбную занавеску, мышца, поднимающая небную занавеску, трубно-глоточная и трубно-нёбная мышцы), напряжение которых при жевании, глотании, зевании, разговоре способствует раскрытию слуховой трубы. Известно, что дети с имеющейся небо-глоточной недостаточностью, функциональной или анатомически обусловленной, например, при врожденной расщелине твердого и мягкого нёба, с проявлениями открытой ринофонии или ринолалии, как правило, имеют также проблемы с функцией слуховых труб и, как следствие, рецидивирующий или хронический ЭСО. Возможность улучшить функцию слуховой трубы путем стимуляции мышц глотки легла в основу методики кинезиотерапии слуховых труб. Физиотерапевтическая методика стимуляции мышц глотки и дна полости рта синусоидально модулированными токами (СМТ) также улучшает функцию слуховых труб. Элиминация экссудата из барабанной полости после санации носоглотки и восстановления функции слуховой трубы происходит, по данным авторов, в 75 % случаев, примерно через 1 месяц после аденотомии. Что касается оставшихся 25 % пациентов, у которых элиминация экссудата после восстановления функции слуховой трубы не происходит, – эти случаи подтверждают неоднозначность механизма развития ЭСО и возможность перехода его в хроническую форму. В случаях, когда функция слуховой трубы не восстанавливается после аденотомии и консервативного лечения (продувание слуховых труб, кинезио- и физиотерапия), показано выполнение шунтирования барабанной полости (тимпаностомия). Если имеются данные о длительном персистировании экссудата в ба-

рабанной полости (более 3 месяцев), может быть показано одномоментное оперативное вмешательство – шунтирование барабанной полости и санация носоглотки. В ряде случаев (малый возраст ребенка, наличие расщелины твердого нёба, небно-глоточной недостаточности) тимпаностомия может быть единственным способом замещения нарушенной функции слуховой трубы. Выполнение одномоментно аденотомии и тимпаностомии не рекомендовано, если нет явных показаний к аденотомии (стойкое затруднение носового дыхания, хронический аденоидит), а также детям до 4 лет. Пациентам старше 4 лет предпочтение отдается одномоментному вмешательству – аденотомия и шунтирование барабанной полости [1–4, 6–8].

Следует отметить, что в ряде стран методика тимпаностомии (шунтирования барабанной полости) широко внедрена как метод хирургического лечения при остром и хроническом экссудативном среднем отите и является самой распространенной операцией в детской оториноларингологии. Показания к выполнению тимпаностомии определяются у каждого ребенка с острой формой экссудативного отита, то есть в тех случаях, где традиционно было бы показано выполнение только парацентеза барабанной перепонки. Однако, несмотря на популярность, единого мнения о методике выполнения вмешательства и дальнейшем ведении пациентов у специалистов нет. Так, большинство авторов рекомендует выполнять тимпаностомическое отверстие (миринготомию) в передненижнем квадранте барабанной перепонки. Однако, по данным Н. А. Милешиной, 53 % хирургов выполняют его в задненижнем квадранте, 5 % – в передневерхнем. Возможно, многое определяется особенностями анатомического строения наружного слухового прохода пациента. Отмечено, что установка шунта в передних отделах барабанной перепонки обеспечивает более его длительное стояние, приводит к улучшению вентиляционной функции слуховой трубы. Однако следует помнить, что выполнение миригнотомии в передневерхнем квадранте связано с большей вероятностью травмы слуховых косточек, промонториальной области, развития миригосклероза или стойкой перфорации. К развитию стойкой перфорации может также привести выполнение краевой миригнотомии [3–5].

В проанализированных нами источниках также нет единого мнения о сроках и методиках удаления шунтов. Некоторые авторы считают, что

следует дожидаться самопроизвольной экструзии шунта. По наблюдениям Yi-Chih Lin с соавторами и Chang Myeon Song, «шунты обычно выдавливаются естественным путем из барабанной перепонки и выпадают в наружный слуховой проход через 6–24 месяца». Раннее выпадение шунта или его удаление в сроки до 12 месяцев, как показывают авторы, приводит к большей вероятности рецидива ЭСО. Chang Myeon Song описывает нахождение шунта до самопроизвольной экструзии в течение 2,5 лет, а L. Liew наблюдал стояние шунта на протяжении 84 месяцев [9, 10, 12].

Но большая часть авторов все же рекомендует удалять шунты. E. Ivaki и In Seok Moon рекомендуют это делать через 18–24 месяцев, при условии отсутствия симптомов ЭСО. E. Ivaki считает, что чем моложе ребенок, тем длительнее требуется ношение шунта. In Seok Moon с соавторами показал обоснованность удаления тимпаностомической трубки (шунта) в период от 12 до 18 месяцев после установления, в порядка 90 % случаев происходила самопроизвольная экструзия шунтов через 18 месяцев после установления, после 18 месяцев – частота самопроизвольной экструзии резко падала. Osama G. Abdel-Naby Awad указывает на высокую частоту рецидивирования ЭСО при экструзии шунта в сроки до 12 месяцев [13, 15, 16].

Кроме того, есть мнение, что длительное нахождение вентиляционной трубки (шунта) в барабанной полости является фактором риска возникновения стойкой перфорации барабанной перепонки, инфицирования барабанной полости, адгезии с ретракцией барабанной перепонки и даже развития холестеатомы среднего уха [11, 12]. In Seok Moon показывает, что частота осложнений в виде инфицирования или стойкой перфорации барабанной перепонки значительно увеличивалась после 15 месяцев стояния шунта, Osama G. Abdel-Naby Awad – после 18 месяцев [13, 16].

Таким образом, следуя рекомендации большинства авторов, если не произошла самопроизвольная экструзия шунта и обострений ХЭСО у пациента не наблюдалось, шунт рекомендуют удалить через 12–15 месяцев.

Также не решен вопрос, следует ли выполнять миригнотомию после удаления шунта или можно дожидаться самопроизвольного закрытия тимпаностомического отверстия. Natalie C. Vercillo на примере ретроспективного наблюдения и лечения 247 пациентов (341 ухо), проанализировала зави-

симось сохранению стойкой (более 6 месяцев) перфорации барабанной перепонки от техники удаления шунта (извлечение шунта, с «освежением» краев тимпаностомического отверстия, с «патч»-мирингопластикой). Когда шунт просто извлекался, стойкая перфорация на месте тимпаностомического отверстия сохранялась в 11 % случаев, при удалении шунта и «освежении» краев тимпаностомического отверстия – стойкая перфорация сохранялась в 9 % случаев, с «патч»-мирингопластикой тимпаностомического отверстия после удаления шунта – в 12 % случаев и в 8 % – при «освежении» краев тимпаностомического отверстия и «патч»-мирингопластикой после удаления шунта. Из приведенных данных видим, что вероятность сохранения стойкой перфорации мало отличалась при различных вариантах удаления шунта [14].

Таким образом, авторы едины во мнении, что пациенты детского возраста с ЭСО подлежат активному выявлению и динамическому наблюдению. На первом этапе следует проводить мероприятия, направленные на восстановление функции слуховой трубы. Шунтирование барабанной полости показано при отсутствии эффекта от данных мероприятий, сроком на 12–15 месяцев.

## Литература

1. *Дисфункция слуховой трубы в детском возрасте (обзор литературы, часть 1)* / А. Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 85, № 1. – С. 83–87.
2. *Дисфункция слуховой трубы в детском возрасте (обзор литературы, часть 2)* / А. Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86, № 3. – С. 84–89.
3. Меркулова, Е. П. Орган слуха у детей: монография: в 2 ч. / Е. П. Меркулова. – Минск: Тесей, 2010. – 245 с.
4. *Основы оказания медицинской помощи при экссудативном среднем отите* / Н. А. Милешина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86, № 4. – С. 13–16.
5. *Парацетез* / В. С. Минасян [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 79–82.
6. Полунин, М. М. Лечение экссудативного среднего отита у детей раннего возраста с учетом анатомических особенностей слуховой трубы / М. М. Полунин, О. В. Чернова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 10–13.
7. Рязанцев, С. В. Особенности средних отитов у детей на современном этапе / С. В. Рязанцев, Ю. С. Преображенская, М. В. Дроздова // Медицинский совет. – 2017. – № 16. – С. 84–87.
8. *Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)* / Richard M. Rosenfeld [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 154 (1 Suppl). – P. S1–S41. – PMID: 26832942. – DOI: 10.1177/0194599815623467.

9. *Factors Affecting the Extrusion rate of Ventilation Tubes* / Chang Myeong Song [et al.] // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2010. – № 3(2). – P. 70–5. – PMID: 20607075. – DOI: 10.3342/ceo.2010.3.2.70.

10. *Factors related to Ventilation Tube Extrusion Time in Children and Adults* / Yi-Chih Lin [et al.] // Ear Nose Throat J. – 2021. – March 15. – PMID: 33720800. – Doi: 10.1177/0145561321999204.

11. *Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children. But is it associated with significant complications?* / Petros V. Vlastarakos [et al.] // Eur J Pediatr. – 2007. – Vol. 166 (5). – P. 385–91. – PMID: 17225951. – DOI: 10.1007/s00431-006-0367-x.

12. *Liew, L. Synchronous fat plug myringoplasty and tympanostomy tube removal in the management of refractory otorrhea in younger patients* / L. Liew, A. Dauda, A. A. Narula // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2002. – Vol. 66(3). – P. 291–6. – PMID: 12443819. – DOI: 10.1016/s0165-5876(02)00257-4.

13. *Osama, G. Abdel-Naby Awad. Timing for removal of Asymptomatic Long-Term Ventilation Tube in Children* / Osama G. Abdel-Naby Awad // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 68(4). – P. 406–412. – PMID: 27833863. – DOI: 10.1007/s12070-015-0843-6.

14. *Pediatric tympanostomy Tube Removal technique and Effect on Rate of Persistent tympanic Membrane Perforation* / Natalie C. Vercillo [et al.] // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 141 (7). – P. 614–9. – PMID: 26021450. – DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0899.

15. *Timing for removal of tympanic ventilation tube in children* / E. Iwaki [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 1998. – Vol. 25(4). – P. 361–8. – PMID: 9853658. – DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00022-4.

16. *When should retained Paparella type I tympanostomy tubes be removed in asymptomatic children?* / In Seok Moon [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2013. – Vol. 40(2). – P. 150–3. – MID: 2281503. – DOI: 10.1016/j.anl.2012.05.011.

## Referenses

1. *Disfunkciya sluhovoj truby v detskom vozraste (obzor literatury, chast' 1)* / A. Yu. Ivojlov [i dr.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2021. – Т. 85, № 1. – С. 83–87.
2. *Disfunkciya sluhovoj truby v detskom vozraste (obzor literatury, chast' 2)* / A. Yu. Ivojlov [i dr.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2021. – Т. 86, № 3. – С. 84–89.
3. *Merkulova, E. P. Organ sluha u detej: monografiya: v 2 ch.* / E. P. Merkulova. – Минск: Tesej, 2010. – 245 s.
4. *Osnovy okazaniya medicinskoj pomoshchi pri ekssudativnom srednem otite* / N. A. Milesheina [i dr.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2021. – Т. 86, № 4. – С. 13–16.
5. *Paracetez* / V. S. Minasyan [et al.] // Vestnik otorinolaringologii. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 79–82.
6. *Polunin, M. M. Lechenie ekssudativnogo srednego otita u detej rannego vozrasta s uchetom anatomicheskikh osobennostej sluhovoj truby* / M. M. Polunin, O. V. Chernova // Vestnik otorinolaringologii. – 2020. – Т. 85, № 1. – С. 10–13.
7. *Ryazancev, S. V. Osobennosti srednih otitov u detej na sovremennom etape* / S. V. Ryazancev, Yu. S. Preobrazhenskaya, M. V. Drozdova // Medicinskij sovet. – 2017. – № 16. – С. 84–87.
8. *Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)* / Richard M. Rosenfeld [et al.] // Otolaryngol. Head

Neck Surg. – 2016. – Vol. 154 (1 Suppl). – P. S1-S41. – PMID: 26832942. – DOI: 10.1177/0194599815623467.

9. *Factors Affecting the Extrusion rate of Ventilation Tubes* / Chang Myeong Song [et al.] // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2010. – № 3(2). – P. 70–5. – PMID: 20607075. – DOI: 10.3342/ceo.2010.3.2.70.

10. *Factors related to Ventilation Tube Extrusion Time in Children and Adults* / Yi-Chih Lin [et al.] // Ear Nose Throat J. – 2021 March 15. – PMID: 33720800. – Doi: 10.1177/0145561321999204.

11. *Grommets in otitis media with effusion: the most frequent operation in children. But is it associated with significant complications?* / Petros V. Vlastarakos [et al.] // Eur J Pediatr. – 2007. – Vol. 166 (5). – P. 385–91. – PMID: 17225951. – DOI: 10.1007/s00431-006-0367-x.

12. *Liew, L. Synchronous fat plug myringoplasty and tympanostomy tube removal in the management of refractory otorroea in younger patients* / L. Liew, A. Dauda, A. A. Narula // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2002. – Vol. 66(3). – P. 291–6. – PMID: 12443819. – DOI: 10.1016/s0165-5876(02)00257-4.

13. *Osama, G. Abdel-Naby Awad. Timing for removal of Asymptomatic Long-Term Ventilation Tube in Children* / Osama G. Abdel-Naby Awad // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2016. – Vol. 68(4). – P. 406–412. – PMID: 27833863. – DOI: 10.1007/s12070-015-0843-6.

14. *Pediatric tympanostomy Tube Removal technique and Effect on Rate of Persistent tympanic Membrane Perforation* / Natalie C. Vercillo [et al.] // JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 141 (7). – P. 614–9. – PMID: 26021450. – DOI: 10.1001/jamaoto.2015.0899.

15. *Timing for removal of tympanic ventilation tube in children* / E. Iwaki [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 1998. – Vol. 25(4). – P. 361–8. – PMID: 9853658. – DOI: 10.1016/s0385-8146(98)00022-4.

16. *When should retained Paparella type I tympanostomy tubes be removed in asymptomatic children?* / In Seok Moon [et al.] // Auris Nasus Larynx. – 2013. – Vol. 40(2). – P. 150–3. – PMID: 2281503. – DOI: 10.1016/j.anl.2012.05.011.

Поступила 25.05.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.25>

А. Н. Чуканов, С. А. Костюк, И. В. Тихоненко,  
Т. В. Руденкова, О. С. Полуян

## ВОЗМОЖНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Многие генетические нарушения поддаются обнаружению в пренатальный период, и возможности их выявления значительно возросли по мере того, как методы молекулярно-генетического тестирования совершенствовались и внедрялись в клиническую практику. Показания к пренатальному генетическому тестированию широко варьируются, и включают аномалии, обнаруженные при ультразвуковом исследовании или скрининге анеуплоидии, наличие генетических заболеваний в семейном анамнезе родителей, преклонный возраст матери и/или отца. Интерпретация генетических вариантов, выявленных в пренатальном периоде, представляет собой уникальную проблему ввиду необходимости принимать важные решения относительно продолжения беременности и перинатального ведения. В этом обзоре проанализированы методы, которые используются для генетического тестирования, включая преимплантационное генетическое тестирование эмбрионов, тестирование бесклеточной ДНК, а также диагностические процедуры, такие как забор ворсин хориона, амниоцентез или чрескожный забор пуповинной крови, с помощью которых получают образцы для проведения широкого спектра генетических тестов. Проведен анализ достоинств и недостатков различных методов генетической диагностики плода, а также стратегии их оптимального использования для оказания перинатальной помощи.

**Ключевые слова:** генетические нарушения, показания.

A. N. Chukanov, S. A. Kostyuk, I. V. Tihonenko,  
T. V. Rudenkova, O. S. Poluyan

## POSSIBILITIES OF MOLECULAR GENETIC ANALYSIS FOR PRENATAL DIAGNOSIS

Many genetic disorders are found in the prenatal period. The ability to detect them has increased significantly as molecular genetic testing methods have been improved and introduced into clinical practice. Indications for prenatal genetic testing vary widely, and include abnormalities found on ultrasound or aneuploidy screening, family anamnesis of genetic disorders in the parents, advanced age of the mother and/or father. Interpretation of genetic variants identified in the prenatal period presents a unique challenge due to the need to make important decisions regarding pregnancy continuation and perinatal management. This review analyzes the methods that are used for genetic testing, including preimplantation genetic testing of embryos, cell-free DNA testing, as well as diagnostic procedures such as chorionic villus sampling, amniocentesis or percutaneous umbilical cord blood sampling, which provide samples for a wide range of genetic tests. The analysis of the advantages and disadvantages of various fetus genetic diagnostic methods, as well as strategies for their optimal use during perinatal care, was carried out.

**Key words:** genetic disorders, testimony.

Недавние достижения в области генетических и геномных технологий позволили идентифицировать множество новых комбинаций

генов, связанных с развитием тех или иных заболеваний, и провести молекулярную диагностику различной патологии у тысяч людей, страдающих

редкими генетическими нарушениями [3, 9, 11, 35, 42, 63]. Секвенирование экзома (ES) и секвенирование генома (GS) расширили горизонты для диагностики генетические заболевания не только у детей и молодых людей [64], но также были эффективны для тестирования новорожденных и младенцев [49, 53, 62], у которых распознавание генетического синдрома только по клиническим проявлениям может быть сложным. Безусловно более сложной задачей является распознавание генетического синдрома у плода, поскольку физическая оценка ограничивается методами визуализации, такими как УЗИ или, в некоторых центрах, МРТ плода. До недавнего времени пренатальный скрининг на генетические нарушения ограничивался данными УЗИ с добавлением сывороточных маркеров, таких как альфа-фетопротеин (АФП) и хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Развитие технологии анализа внеклеточной ДНК (вкДНК) из образца материнской крови привело к повышению диагностической эффективности в обнаружении распространенных синдромов анеуплоидии, таких как синдрома Дауна, синдрома Эдварда и синдрома Патау, при которых лишняя копия хромосомы 21, 18 или 13 соответственно обнаруживается. Использование вкДНК активно внедряется в практику пренатальную диагностику и в настоящее время применяется тестирование на синдромы микроделеции, такие как синдром делеции 22q11, ограниченное тестирование доступно на моногенные нарушения [65].

Хромосомный микроматричный анализ (ХМА, Chromosomal microarray analysis (CMA)), с помощью которого можно обнаружить субмикроскопические изменения количества копий, в настоящее время рекомендуется в качестве теста первого уровня при оценке плода с одной или несколькими врожденными аномалиями [16, 38, 47, 61]. Практические подходы при оценке после мертворождения претерпели изменения; несмотря на то, что основная этиология мертворождения может быть или не быть генетической, CMA и ES/GS используются с высокой диагностической эффективностью [16, 38, 47, 51].

Выявление генетического нарушения у плода может привести к жизненно важным вмешательствам, начатым либо внутриутробно, либо в раннем постнатальном периоде [23, 27, 28]. Важно определить какие плоды не подвержены риску семейного генетического расстройства, чтобы потенциально избавить здорового новорожденного

от любого инвазивного и дорогостоящего ненужного диагностического вмешательства и лечения. Например, это может быть в случае новорожденного мужского пола, рожденного в семье с дефицитом орнитинтранскарбамилазы в цикле мочевины, которое является генетическим расстройством, требующим эмпирического ограничения белка и центральной линии парентерального питания для предотвращения метаболического кризиса в периоде новорожденности до подтверждения или опровержения диагноза.

В данном обзоре мы обсуждаем различные стратегии, доступные для генетической диагностики плода, начиная с тестирования до зачатия и пренатального скрининга генетических нарушений, за которыми следуют варианты диагностического тестирования.

Традиционный скрининг сыворотки использовался в течение десятилетий для выявления беременностей с риском анеуплоидии в дополнение к другим состояниям. Это может быть проведено в течение любого триместра беременности, когда сравнение уровней различных анализов в материнской сыворотке со средними значениями в популяции позволяет выявить беременность с высоким риском нарушений. Ультрасонография во втором триместре также может установить признаки, указывающие на анеуплоидию, в том числе «мягкие маркеры», такие как кисты сосудистого сплетения, эхогенный внутрисердечный фокус или эхогенный кишечник, в дополнение к основным врожденным аномалиям, которые более характерны для возможного генетического заболевания [44]. В первом триместре для расчета риска анеуплоидии наряду с материнскими факторами используются уровни хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (РАРР-А), а также измерение воротникового пространства плода. Скрининг, проводимый во втором триместре, включает в себя определение ХГЧ, АФП, ингибина А и неконъюгированного эстриола в материнской сыворотке. Характер отклонений, наблюдаемых в концентрациях этих анализов может указывать на более высокий риск определенного синдрома анеуплоидии – например, беременные с синдромом Дауна имеют более низкие уровни АФП и неконъюгированного эстриола и более высокие уровни ХГЧ и ингибина-А, в то время как беременные с трисомией 18 имеют пониженные значения для всех анализов. В до-

полнение к оценке риска анеуплоидии повышенные уровни АФП могут указывать на наличие открытого дефекта нервной трубки, а низкие уровни эстриола могут свидетельствовать о синдроме Смита-Лемли-Опица у плода, дефекте метаболизма холестерина. Преимущества скрининга материнской сыворотки включают низкую стоимость и возможность выявления беременностей с высоким риском патологии на ранних сроках беременности. Основным недостатком является относительно низкая диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность по сравнению с анализом вкДНК [23, 28, 38, 47].

Тестирование вкДНК, ранее называвшееся неинвазивным пренатальным тестированием (NIPT) или скринингом (NIPS), вошло в клиническую практику в 2011 году. В настоящее время оно широко используется в качестве скринингового теста на синдромы анеуплоидии, такие как синдром Дауна, синдром Эдварда и синдром Патау, чаще всего вызванных трисомиями хромосом 21, 18 и 13 из-за нерасхождения во время гаметогенеза [14, 22, 24], хотя они также могут возникать по другим механизмам, таким как хромосомная транслокация или митотические ошибки, приводящие к мозаицизму у плода [30, 50]. Также могут быть обнаружены аномалии пола и половых хромосом плода, такие как синдром Тернера (моносомия X) и синдром Клайнфельтера (47, XXY). Этот тест основан на присутствии сегментов ДНК плода в материнском кровотоке, что позволяет анализировать образец материнской крови для определения относительных пропорций определенных хромосом у плода [50]. Для этого использовать различные методы, включающие или массивно-параллельное секвенирование с оценкой относительного количества хромосомного материала, или анализ SNP для оценки относительного распределения аллелей матери и плода [50]. Важно отметить, что тестирование вкДНК не заменяет необходимость раннего УЗИ и оценки сывороточных маркеров, поскольку эти методы могут выявить другие состояния плода с высоким риском патологии, например, анэнцефалию. Следует помнить, что возможны «ложноотрицательные» или «ложноположительные» результаты из-за отсутствия соответствия между плацентой и плодом, когда плацентарные клетки анеуплоидны с эуплоидным плодом, или наоборот. Несмотря на это, было показано, что скрининг вкДНК имеет более высокую диагностическую специфичность и прогно-

стическую ценность положительного результата для выявления трисомий 18 и 21 у женщин как с высоким, так и с низким риском [7]. Считается также, что метод тестирования вкДНК имеет более высокую диагностическую чувствительность для обнаружения трисомии 21. Известны научные данные о «ложноотрицательном» уровне 4–19 % для трисомии 21 при использовании стандартного скрининга [7] по сравнению с 99 % диагностической чувствительностью при использовании вкДНК для обнаружения трисомии 21 [24].

«Ложноположительные», так и «ложноотрицательные» результаты скрининга вкДНК представляют собой интересные клинические сценарии и являются основой для важных биологических выводов. «Положительный» результат скрининга вкДНК с нормальным кариотипом плода может указывать на злокачественное новообразование матери, особенно при наличии множественных аномалий, или может быть результатом различных других состояний матери [5, 6]. Дискордантность половых хромосом была обнаружена, когда мать получила трансплантацию солидного органа или костного мозга от донора-мужчины, что приводило к обнаружению 46 XY на вкДНК плода женского пола. Сама мать может быть «мозаичной» при таком заболевании, как синдром Тернера, так как соматический мозаицизм с потерей одной копии X-хромосомы возникает в возрасте 29 лет. Беременная женщина может иметь невыявленную хромосомную микроделецию или дупликацию, приводящую к «ложноположительным» результатам вкДНК, поскольку хромосомный дисбаланс, присутствующий у матери, ошибочно интерпретируется как фетальный по происхождению [54, 66].

Недавний научный обзор показал, что одна треть «ложноположительных» случаев имела научное объяснение: вариации числа копий у матери (48 %) обнаруживались при ограниченном плацентарном мозаицизме (32 %) и онкологической патологии у матери (15 %) [30]. Результат вкДНК с высоким риском при нормальном кариотипе плода может также указывать на то, что произошло восстановление моносомии или трисомии с образованием эуплоидного плода, что создает риск однородительской дисомии, которая может привести к аутосомно-рецессивным или импринтинговым нарушениям у плода [40]. Из-за низкой положительной прогностической ценности вкДНК (частично из-за того, что состоя-

ния, на которые тестируются, очень редки), результат высокого риска при скрининге вкДНК должен быть основанием для дальнейшего диагностического тестирования. «Ложноотрицательные» результаты в научном исследовании были объяснены в 54 % случаев и отражали мозаицизм плода, который наблюдался в 92 % случаев [25]. В частности, изохромосома 21q, приводящая к синдрому Дауна, была связана с «ложноотрицательным» тестом cfNDA, поскольку эта транслокация обычно происходит *de novo* у плода и может отсутствовать в клетках плацентарного цитотрофобласта [31]. Низкая фракция плода или уменьшенная доля внеклеточной ДНК плода по сравнению с материнской ДНК в образце также может привести к «ложноотрицательному» результату. Это важный научный вывод, так как у многих женщин с ожирением присутствует низкая фракция плода, и при этом обнаружено, что до 23 % результатов «ложноотрицательных» имеют анеуплоидию [15]. Данные потенциальные ограничения тестирования вкДНК важно иметь в виду профильным специалистам при организации перинатальной помощи.

Образцы плода обычно получают либо путем биопсии ворсин хориона (CVS) между 10–14 неделями беременности, либо путем амниоцентеза после 16 недель беременности. Чрезкожный забор пуповинной крови (PUBS) используется реже, он включает взятие образца крови плода непосредственно из пуповины [56]. Выбор образца зависит от нескольких факторов, таких как сроки, риск для плода и клеточная линия, взятая в качестве образца для каждого типа теста, что характерно для генетического тестирования плода [13, 32–34, 45, 60]. CVS включает забор плодной стороны плаценты, состоящей из цитотрофобласта и экстраэмбриональной мезодермы [8]. Таким образом, генетическое тестирование образца, полученного с помощью CVS, может дать «ложноположительный» или «ложноотрицательный» результат, если плод и плацента генетически дискордантны, как в случае с ограниченными возможностями при плацентарном мозаицизме (CPM), который встречается в 1–2 % образцов CVS [8, 25]. Это похоже на проблему, возникающую при тестировании вкДНК, но не относится к амниоцентезу, при котором непосредственно берутся клетки плода, которые попали в амниотическую жидкость. Генетическое тестирование после CVS может проводиться с использованием прямой подго-

товки полученного биологического образца или образца, культивируемого для выращивания дополнительных клеток и увеличения выхода ДНК. Непосредственная подготовка образца CVS способствует анализу клеток цитотрофобласта, которые быстро делятся, тогда как мезенхимальные клетки могут расти в культивируемом образце. Таким образом, прямой препарат может выявить хромосомную аномалию, хотя культивируемый образец и плод оба нормальны из-за нерасхождения в цитотрофобласте, поскольку он быстро делится [8].

Наблюдались также и другие модели несоответствия, например, прямой препарат и плод были нормальными, но культивированные клетки были аномальными, что представляет собой событие нерасхождения, ограниченное хорионической мезодермой [25]. Ситуация, в которой и прямой препарат, и культивированные образцы являются аномальными, но плод в норме, также можно наблюдать в условиях восстановления моносомии или дисомии, при которых мейотическое нерасхождение приводит к трисомной или моносомной плаценте, но плод «восстанавливает» неправильное число хромосом. Таким образом, в этих ситуациях вовлеченная пара хромосом может иметь происхождение от одного родителя, что может вызвать нарушения импринтинга, если затронуты определенные хромосомы (6, 7, 11, 14, 15 или 20) с импринтированными областями [37]. Интересно, что истинные ложноотрицательные результаты из образцов CVS (нормальный CVS, но аномальный плод) встречаются редко [8], а большинство ложноположительных результатов редкой аутосомной трисомии в CVS (97 % трисомий, отличных от 21, 18 или 13) представляют собой CPM [29,37], которые могут быть связаны с неблагоприятными исходами, такими как задержка роста плода, однако в других научных публикациях было показано, что этот риск является низким, за исключением случая CPM по трисомии [25, 28].

Как упоминалось ранее, амниоцентез позволяет избежать этой проблемы, поскольку плацентарные клетки в биологическом образце, полученном при данном способе, отсутствуют, поэтому амниоцентез может быть предпочтительнее в качестве последующего теста после результата вкДНК высокого риска, особенно, если на УЗИ не определены аномалии плода, и поэтому есть подозрение на «ложноположительный» результат.

Амниоцентез также может быть более полезен для диагностики определенных состояний, являющихся мозаичными у плода с болезнетворными вариантами, которые отсутствуют в крови, но присутствуют в других тканях. Синдром Паллистера-Киллиан, тетрасомия 12p, является примером такого расстройства; постнатальная диагностика этого состояния обычно требует биопсии кожи, а не анализа крови на кариотип [29, 37]. Поскольку синдром Паллистера-Киллиана проявляется врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ), амниоцентез для оценки этого состояния при обнаружении ВДГ на пренатальной визуализации может быть особенно полезным.

При тестировании эмбриональных образцов при выборе оптимального теста принимает во внимание множество факторов, включая результаты и ограничения пренатального скрининга или скрининга родителей-носителей [37, 59]. Несмотря на то, что методы тестирования доступны в постнатальном периоде, пренатальный период времени занимает меньше времени, клиническая интерпретация выявленных вариантов различается в пренатальном периоде, учитывается сниженная способность разрешать варианты неопределенной значимости на основе фенотипа плода, и также подразумевается, что эти результаты могут сказаться на течении беременности. На практике СМА плода часто используется в качестве теста первого уровня и выполняется непосредственно на образце амниотической жидкости или CVS; оставшийся образец затем культивируется и может быть использован для другого теста, например, тестирования генной панели, если СМА отрицателен, однако применение многоуровневого подхода может увеличить время обработки на несколько недель. Образцы матери анализируют вместе с образцами плода для оценки загрязнения материнскими клетками.

Биохимическое или ферментное тестирование – измерения активности ферментов – могут быть выполнены на амниотической жидкости или клетках плода из CVS или амниоцентеза и имеют преимущество в виде более коротких сроков их выполнения, чем молекулярно-генетическое тестирование. Это может быть использовано для оценки врожденных нарушений метаболизма и других состояний, таких как синдром Смита-Лемли-Опица, при котором в амниотической жидкости наблюдаются повышенные уровни 7-дегидрохолестерола [29].

Подходы секвенирования генов для диагностики врожденных нарушений метаболизма становятся более распространенным явлением, чем анализ активности ферментов или другой биохимический анализ образцов плода, особенно потому, что интересующий ген или даже его вариант (варианты) могут быть известны из семейного анамнеза.

Исторически сложилось так, что генетическое тестирование образцов, полученных с помощью амниоцентеза или CVS, ограничивалось тестированием кариотипа или FISH. Кариотип обычно проводится на культивируемых, делящихся клетках и обычно возвращается в течение 7–10 дней; этот тест выявит анеуплоидию, такую как синдром Дауна, большие хромосомные перестройки и триплоидию. FISH можно использовать для обнаружения анеуплоидии или определенных целевых CNV, таких как повторяющаяся делеция 22q11, на некультивируемых или культивируемых клетках, и результаты могут быть получены всего за 1–2 дня, если они выполняются на прямом образце. СМА, при которой могут быть обнаружены субмикроскопические хромосомные CNV, может быть выполнена как в прямом, так и в культивированном образце, и рекомендуется вместо кариотипа в качестве теста первого уровня при оценке аномального плода с диагностической ценностью примерно 6 % [16, 61].

Низкочастотное секвенирование генома эмбрионального образца является высокочувствительным и более успешным для выявления CNV, вызывающих заболевания, при более низком минимальном количестве ДНК, необходимом для тестирования, в дополнение к способности обнаруживать сбалансированную реаранжировку и потенциально более низкой стоимости [19, 59].

Надлежащее использование СМА или других технологий для выявления CNV при беременностях с низким риском, особенно при отсутствии аномалий при УЗИ плода, в настоящее время обсуждается, поскольку было обнаружено, что часть таких беременностей (1/71 беременностей) с «нормальным» ультразвуковым исследованием и 1/131 беременностей с «низким риском» в недавнем исследовании [48] также несут клинически значимые CNVs – по оценкам, 0,86 % в недавнем метаанализе [55]. Для этого использовали метод сравнительной геномной гибридизации на основе массива (CGH) на основе олигонуклеотидов, который неспособен обнаружить однородительскую дисо-

мию или триплоидию, в отличие от SNP, истинная частота аномальных результатов при этом может быть недооценена [39, 55]. Оценка клинического значения субмикроскопических CNV, которые могут быть связаны с различной степенью задержки развития или умственной отсталостью особенно у структурно-нормального плода, может вызывать затруднения и формировать у родителей чувство противоречия в отношении принятия решений во время беременности. Как упоминалось ранее, SNV, небольшие вставки/делеции (инделы) или другие структурные варианты (варианты размером > 50 пар оснований, включая инверсии, сложные реаранжировки или события количества копий), влияющие на отдельные гены, как правило, не выявляются с помощью пренатальной СМА. Поэтому, если есть подозрение на моногенное заболевание, следует рассмотреть возможность тестирования отдельных генов или панелей генов [10, 18, 39, 46, 57].

Тестирование одного гена показано, если предположение плода вызывает подозрения в отношении определенного состояния, на основании доступной информации, такой как результаты скрининга сыворотки, данные УЗИ плода или семейный анамнез. В условиях известного семейного расстройства, например, если поражен брат или сестра, или если известно, что оба родителя являются носителями аутосомно-рецессивного заболевания, следует провести целенаправленную оценку ДНК плода на наличие известных патогенных генетических вариантов. В таких сценариях, когда известен конкретный генетический вариант, определяющий развитие заболевания, целевое тестирование геновариантов предпочтительнее секвенирования всего гена, поскольку оно устраняет возможность геновариантов неопределенной значимости, помогает в интерпретации «положительного» результата и является более экономичным [11, 35, 63]. В других случаях, таких как совокупность аномалий, патогномичных для определенного синдрома, предпочтительным подходом может быть секвенирование всего генома. Следует отметить, что для некоторых моногенных состояний, не вызванных SNV, таких как синдром ломкой X-хромосомы или врожденная миотоническая дистрофия, вызванных короткими tandemными повторами (STR) триплетных нуклеотидов, показано применение специфических молекулярно-генетических тестов, отличных от секвенирования [23].

Тестирование панели генов включает параллельное секвенирование нескольких генов из одного образца. Этот метод тестирования часто используется для диагностики патологии плода, поскольку многие их проявления неспецифичны [11, 18, 35, 46, 63]. Примеры включают скелетную дисплазию плода и последовательность акинезии плода, при которой отсутствие движения плода приводит к множественным аномалиям, таким как артрит-гриппоз, косолопость и многоводие, или скелетные дисплазии. Преимуществом тестирования с помощью генной панели является возможность исследовать несколько генетических гипотез одновременно, чтобы увеличить вероятность постановки диагноза плода в кратчайшие сроки – 2–3 недели. Ограничения этого метода включают высокую стоимость исследования и к проблеме выбора правильного списка генов для тестирования. Как упоминалось ранее, глубокое фенотипирование затруднено во внутриутробном периоде, и известно, что тысячи генов вызывают менделевские расстройства. Многие лаборатории разработали панели специально для пренатального использования, уделяя особое внимание общим показателям для тестирования плода с коротким временем обработки. Эти панели включают только тяжелые состояния, которые, как известно, проявляются внутриутробно и коррелируют с фенотипом плода. Поскольку этот метод также основан на секвенировании, при интерпретации «отрицательного» результата теста читать варианты, которые трудно обнаружить с помощью массивно-параллельного секвенирования, такие как STR или структурные варианты [10, 46].

Секвенирование экзона (ES) или секвенирование генома (GS) шире, чем тестирование панели генов, где исследование ES включает секвенирование 2 % генома, кодирующего белок, 50 % GS включает некодирующие области. Хотя секвенирование генома включает в себя больше пар оснований и обладает большей способностью обнаруживать структурные варианты, варианты количества копий, некодирующие варианты и даже некоторые SNV и вставки из-за более равномерного охвата генома [57], это не было продемонстрировано в постнатальных клинических условиях для значительного повышения диагностической ценности, несмотря на значительно более высокую стоимость исследования [2, 20, 26, 52]. Одним из потенциальных преимуществ секвенирования является скорость тестирования.

Поскольку GS требует больших затрат и увеличивает сложность анализа данных, ES чаще используется в крупных исследованиях по пренатальной диагностике. ES, впервые зарегистрированная в пренатальных условиях для диагностики последовательности акинезии плода/неиммунной водянки в семье с рецидивирующими потерями плода [20], впоследствии показала высокую диагностическую эффективность для плодов с множественными врожденными аномалиями или иным образом с высокой степенью подозрения на генетическое заболевание, с выходом примерно 25–80 % в зависимости от анализируемой популяции [2, 17, 20, 26, 52]. Было показано, что информация, полученная из пренатального экзоза, помогает родителям в принятии решений и перинатальном ведении [12, 17]. Проведенные два крупных исследования по секвенированию ES у плодов с любой структурной аномалией, включая повышенную прозрачность воротникового пространства и отрицательный результат предшествующего тестирования на анеуплоидию или CNV, показали, что частота выявления аномалий составляет 10–12,5 % [4, 58]. Самая высокая частота обнаружения патологических состояний была у плодов со скелетными аномалиями или множественными врожденными аномалиями [36, 41]. В данных исследованиях только патогенные или вероятно патогенные варианты, объясняющие предлежание плода, были переданы семье после рассмотрения консилиумом специалистов. Таким образом, гено варианты, ответственные за нарушения развития, которые не могли быть подтверждены фетальным фенотипом, не были переданы пациентам [36]. Различия в интерпретации вариантов между пре- и постнатальным экзозом важны в случае, когда пренатальная ES не является диагностической, поскольку постнатальный повторный анализ может позже быть диагностическим. Пренатальный ES также может быть недиагностическим, если плод несет потенциально опасные варианты в гене, который не связан с заболеванием человека, поскольку более 80 % из 20 000 человеческих генов не связаны с менделевским состоянием [43]. Установление диагноза в гене с неопределенным значением особенно сложно в пренатальный период с ограниченной информацией о фенотипе и временем, что усложняет принятие решения родителями. Секвенирование ES имеет высокую диагностическую эффективность и ценно для диагностики

после гибели плода или после прерывания беременности, что помогает консультировать семьи в отношении риска рецидива [1, 21, 43].

Ограничения секвенирования ES плода включают: 1) время обработки, поскольку женщины могут пытаться использовать информацию, чтобы решить: продолжать ли беременность или нет, и этот вид исследования более доступен при сроке беременности 24 недели; 2) стоимость, при этом секвенирование ES стоит тысячи долларов, по сравнению с сотнями долларов за тестирование одного гена или панели генов и 3) интерпретация, поскольку определение геновариантов, определяющих развитие заболевания, усложняется из-за неполной информации о фенотипе, присущей предлежанию плода [20].

Аномалии плода, обнаруженные с помощью ультразвукового исследования, варьируются от незначительных изменений (например, дисморфических черт лица) до серьезных, потенциально летальных мультисистемных аномалий. Основная их этиология разнообразна и включает экологические и генетические факторы. Генетическая этиология аномалий плода исследуется пренатально или постнатально с помощью комбинации кариотипирования, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и сравнительной геномной гибридизации на основе массива (CGH). Обычное полное кариотипирование может выявить числовые, а также несбалансированные и сбалансированные структурные перестройки > 5–10 Мб. Субмикроскопические хромосомные аномалии могут быть диагностированы с помощью FISH, но это очень ограниченный метод, поскольку он является «целевым» подходом, требующим знания о том, что конкретная кариотипическая перестройка связана с конкретным пороком развития. Возрастает популярность аХГЧ в пренатальной диагностике, но диагностическая чувствительность обнаружения зависит от выбранной платформы и показаний для тестирования.

Генетические исследования активно внедряются в пренатальную диагностику и важны для оценки и клинической сортировки структурных аномалий плода. В течение более 30 лет традиционный пренатальный цитогенетический анализ был методом первой линии для исследования этих аномалий, но в течение последних 10 лет анализ хромосомных микрочипов все чаще используется для обнаружения субмикроскопических патогенных вариаций числа копий (CNV) в пренаталь-

ной диагностике. Добавление хромосомного микрочипового тестирования к кариотипированию увеличивает частоту обнаружения хромосомных аномалий на 3–5 % [3, 9, 11, 35, 63, 64]. Структурные аномалии плода могут быть связаны со всеми типами генетической изменчивости, включая анеуплоидию, однородительскую дисомию, CNVs и внутригенные мутации.

Растет интерес к стратегиям полногеномного секвенирования для исследования пренатально обнаруженных врожденных аномалий. Пренатальное полногеномное секвенирование (GS), полноэкзомное секвенирование (ES) и целевые генные панели вызывают большой практический интерес из-за экономической доступности, меньшего количества требуемой фетальной ДНК, возможности сравнительно более быстрой скорости исследований и большего объема получаемой диагностической информации.

Секвенирование следующего поколения (NGS) становится бесценным инструментом не только для обнаружения генов болезней в исследовательских условиях, но и для клинической диагностики. Диагностическая ценность секвенирования экзома у пациентов с менделевскими заболеваниями составляет 25 % [49], что позволяет предположить, что оно может дополнять традиционные методы пренатальной диагностики. NGS может улучшить результаты пренатальной диагностики за счет выявления патогенных генетических вариантов, которые ниже разрешения платформ CGH при текущем клиническом использовании, а также за счет локализации точек разрыва цитогенетически сбалансированных хромосомных перестроек в отдельных генах.

*С литературой можно ознакомиться в редакции.*

*Поступила 13.07.2022 г.*

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.33>

*Н. М. Шепетько, И. Н. Зеленко, К. Н. Селезнёв,  
Д. М. Невмержицкий*

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГОВ У ДЕТЕЙ

*УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»  
г. Минска*

*Ожоги у детей являются актуальной проблемой, несмотря на ужесточение контроля со стороны государственных органов и информированию родителей по соблюдению правил безопасности в повседневной жизни. В настоящее время частота ожогов в детских учреждениях – садах, школах и других местах сведена к минимуму, однако они часто встречаются в бытовых условиях. Согласно данным различных авторов ожоги представляют собой глобальную проблему. Цель исследования состояла в анализе данных литературных источников и определении современных подходов к ведению ожогов у детей. В соответствии с проведенным анализом – лечение детских ожогов претерпело эволюционные изменения от традиционных методов (хирургическая обработка ран, местное лечение ожоговых ран с использованием мазей и различных раневых покрытий, некрэктомия с одномоментной или отсроченной аутодермопластикой) до использования мезенхимальных стволовых клеток ожогового происхождения.*

**Ключевые слова:** *ожог, дети, госпитализация, классификация, лечение, ожоговая рана, глубокие ожоги, раневые покрытия, стволовые клетки.*

*N. M. Shapetska, I. N. Zelianko, K. N. Seliazniou,  
D. M. Neumiarzhytski*

## CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF THERMAL BURN IN CHILDREN

*Burns in children are a significant pathology, despite strict measures and informing parents on the observance of safety rules in everyday life. Currently, the frequency of burns in children's institutions - kindergartens, schools and other places is minimized. But burns are often found in domestic conditions. According the date of different authors, burns are a global problem. Our purpose of the study was to analyze of literature and identify modern tendency in the management of childhood burns. According the analysis, the treatment of burns in children has undergone evolutionary changes from traditional methods (surgical treatment of wounds, local treatment of burn wounds using ointments and various wound dressings, necrectomy with immediate or delayed autodermoplasty) till to the use of mesenchymal stem cells of burn origin.*

**Key words:** *burns, children, hospitalization, classification, treatment, burn wound, deep burns, wound dressings, stem cells.*

Ожоги у детей являются актуальной проблемой, несмотря на ужесточение контроля со стороны государственных органов: проведение контролирующими административных мероприятий и информированию родителей по соблюдению правил безопасности в повседневной жизни. В настоящее время частота ожогов в детских учреждениях – садах, школах и других местах све-

дена к минимуму, однако они часто встречаются в бытовых условиях. Воздействие травмирующего агента может пройти как бесследно для ребенка, так и нанести выраженную психическую и физическую травму в виде стойкой утраты здоровья, инвалидизации и значимого косметического дефекта. Возраст ребенка является одним из основных факторов получения ожога кожных

покровов. Как свидетельствуют эпидемиологические данные – наибольшая частота ожогов встречается в возрасте от 1 года до 3 лет. Определяющим фактором ожога в настоящее время является социальное благополучие семьи. Дети, проживающие в неудовлетворительных социально-бытовых условиях, получают ожоги чаще, чем дети, находящиеся в условиях бытового комфорта. Разнообразие травмирующих агентов, приводящих к ожогам, особенности кожного покрова и реактивность детского организма, современные тенденции к ведению пациентов с ожогами диктуют необходимость в анализе существующих лечебно-диагностических подходов и их тенденций для разработки современного алгоритма оказания медицинской помощи детям с ожогами.

**Цель исследования:** провести анализ актуальных литературных источников и определить современные подходы к ведению ожогов у детей.

### **Эпидемиология**

По данным литературных источников общей тенденцией является стабильно высокий уровень детского ожогового травматизма в последние годы. Это может быть объяснено как низкими социально-бытовыми условиями, так и нестабильной демографической ситуацией. В зависимости от географического региона представлены разные данные по частоте ожогов у детей. Коваленко О. М. с соавт. при анализе 2437 случаев ожогов у детей, установили, что самым главным фактором в возникновении ожоговой травмы детского возраста оказался социально-бытовой, а именно потеря контроля за ребенком со стороны взрослых. В 80 % случаев ожоги были получены в результате воздействия горячей жидкости. Оставшаяся часть ожоговой травмы приходилась на повреждения пламенем, контактные, химические и электротермические ожоги [2].

Обстоятельства, которые сопутствуют возникновению травмы, связаны с возрастом ребенка, т. к. он определяет особенности поведения и меру ответственности за свои поступки. Большинство ожогов у детей можно предотвратить за счет повышения индивидуальной осведомленности, и расширения законодательных нормативов. Социальное благополучие и уровень жизни также влияет на частоту детского травматизма в том числе в виде ожоговой травмы. Опубликованы единичные данные о частоте и летальности детей от ожоговой травмы, наиболее высокие показатели

смертности отмечены в Азербайджане, Латвии, Российской Федерации, низкие в Швейцарии, Хорватии, Италии и Швеции [3].

Наиболее полной, отражающей стандартизированный показатель ожогового детского травматизма у детей, была работа Rebecca Seah [16]. Автором были проанализированы случаи госпитализации 25 098 детей в возрасте от 0 до 16 лет после получения ожогов. Стандартизированный по возрасту уровень госпитализации составил 54,4 на 100 000 (95 % ДИ 53,7–55,1) детского населения. При этом в возрасте 1–5 лет была в 2 раза большая частота госпитализаций из-за ожоговой травмы (105,6 на 100 000; 95 % ДИ 103,8–107,3). Согласно представленным данным Всемирной организации здравоохранения, ожоги представляют собой глобальную проблему, которая вызывает 265 000 смертей в год и являются одной из основных причин госпитализации детей в возрасте до 4 лет в мире. При анализе 5000 пациентов с ожогами, поступивших в госпитали Израиля за 7 лет (1997–2003) J. Naik с соавт. отмечают, что 22 % случаев составила группа детей в возрасте от 0 до 1 года, при этом 58 % случаев ожогов произошли в домашних условиях [5]. Ретроспективный анализ детской ожоговой травмы в США с 2000 по 2018 гг. показал, что для возрастной группы до 20 лет ожоги лица составили 130 ожогов на миллион в год [6].

Важность существующей проблемы определена в 2021 г. и отражена в Консенсусе экспертов по профилактике и оказанию первой помощи при ожогах у детей, выполненного на базе отделения катастроф педиатрического общества Китайской медицинской ассоциации, в котором говорится, что ожоги являются второй по значимости причиной непреднамеренных травм у детей и одной из основных причин их инвалидности. При этом своевременное и эффективное оказание первой помощи при ожогах оказывает важное влияние на прогноз [7].

### **Классификации термических ожогов у детей**

Классификация ожогов определяет выбор тактики проводимого лечения: от консервативного до обширных хирургических вмешательств, сроки выполнения операций. Наиболее известной и удобной в практическом применении является четырехстепенная классификация ожогов, принятая на 27-м съезде хирургов СССР в 1960 г.,

которая предусматривает деление ожогов по глубине поражения: I степень (повреждение эпидермиса), II степень (отслойка эпидермиса с образованием пузырей), IIIa степень (некроз поверхностных слоев дермы без повреждения росткового слоя), IIIб степень (тотальное поражение кожи до подкожно-жировой клетчатки), IV степень (омертвление кожи на всю глубину и тканей, расположенных под ней) [8]. При этом основным моментом классификации является выделение групп поверхностных ожогов (I, II, IIIa степени), когда возможно самостоятельное заживление ран путем их эпителизации, и глубоких ожогов (IIIб – IV степени), требующих обязательного хирургического восстановления кожного покрова. Однако существует сложность визуального распознавания глубины ожогов именно в ранние сроки, поэтому в процессе лечения точный диагноз глубины поражения уточняется.

Значительные отличия имеет классификация ожогов по МКБ-10, в которой ожоги делятся только на 3 степени: 1 степень (эпидермальный), 2 степень (дермальный), 3 степень (субдермальный) ожоги [8]. При использовании такой классификации достаточно сложно разделить ожоги на поверхностные и глубокие, и как следствие определить тактику и выбор метода лечения.

Выбор оптимальной лечебной тактики диктует необходимость определения не только глубины ожога, но и площади поражения в процентах к площади тела. Это находит отражение в окончательной формулировке диагноза в медицинской документации, определении прогноза ожоговой травмы. В соответствии с общепринятыми стандартами оценка площади и глубины ожоговых ран сопровождается заполнением скиццы – графического изображения диагноза, а также фиксации ожога на цифровых носителях в виде фотоснимков.

Анатомо-физиологические особенности и антропометрические данные у детей являются важной составляющей для определения площади обожженной поверхности, т. к. у детей соотношения между сегментами тела значительно отличаются от взрослых и изменяются в зависимости от возраста. Наиболее часто применяемые и удобные в использовании варианты определения площади ожоговых ран у детей: по правилу ладони и по таблицам площади поверхности отдельных анатомических областей в зависимости от их возраста в процентах к общей поверхности тела (Laund

и Brauder, 1944). Площадь ладонной поверхности кисти со сложенными пальцами конкретного ребенка составляет в среднем 1–1,1 % его кожного покрова [8].

Оценка площади и глубины ожоговых ран осуществляется по результатам клинического осмотра ожоговых поверхностей и с применением диагностических проб (пробы на болевую чувствительность и определение капиллярного пульса).

Исходя из приведенных кратких сведений о классификации термических ожогов у детей следует отметить:

1. При первичном осмотре и осмотре в ранние сроки с момента травмы невозможно с максимальной точностью определить глубину и площадь глубоких ожогов.

2. Если для большинства видов травм и патологических состояний существуют другие методы подтверждения и уточнения диагноза (Р-графия, УЗИ, КТ, МРТ и т. д.), то при термических ожогах основным методом определения площади и глубины ожоговых ран является визуализация, несмотря на свою субъективность.

3. Динамичность травматического повреждения при ожогах позволяет установить точный диагноз в процессе лечения, и вследствие этого выбор оптимальной лечебной тактики может изменяться.

4. Несоответствия используемой практической классификации термических ожогов и классификации по МКБ-10 приводят к неточным конечным статистическим данным. Статистическая карта вышедшего из стационара оформляется в соответствии с МКБ-10, что может исказить реальную эпидемиологическую картину ожоговой травмы у детей в Республике Беларусь.

Известно, что заживление ожоговой раны происходит в несколько этапов, однако разделение процесса на эти этапы – условно, т. к. они развиваются параллельно, то есть одновременно с процессами очищения раны идет образование грануляций и формирование рубцовой ткани. Традиционно выделяется три фазы заживления ран: фаза очищения, регенерация, эпителизация и рубцевание. Ожог, как травматическое повреждение кожи, и его заживление укладывается в эти фазы, которые строго детерминированы эволюционно и генетически по срокам. Ремоделирование соединительной ткани кожи продолжается длительное время после макроскопического заживления раны. На заключительном этапе зажив-

ления происходит ремоделирование матрикса. В свою очередь выраженные фиброзные изменения в зоне регенерата сопровождаются уменьшением скорости заживления и формированию гипертрофических и келоидных рубцов. В зависимости от глубины и степени ожога определяется характер предстоящего лечения, основная цель которого состоит в восстановлении кожи и минимизации образования рубцов. В свою очередь, оптимальная тактика ведения глубоких ожоговых ран основана на ранней санации некротических тканей с последующим покрытием раны, чтобы избежать системной воспалительной реакции и осуществить ее заживление без рубцов.

### **Современные методы лечения ожогов**

В детском ожоговом отделении УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска широко применяются следующие виды раневых покрытий: синтетические непрлипающие повязки (Д4-сетчатая производства ЧУП «Радмедтех» РБ), антимикробные покрытия (D2 производства ЧУП «Радмедтех» РБ; «Aquacel Ag» производства компании «ConvaTec Ltd» Великобритания; «Супрасорб А + Ag» производства компании «Lohmann Rauscher» Австрия), гидрогелевые и гидроколлоидные покрытия («Hydrocoll» производства компании «Пауль Хартманн» Германия, «Супрасорб Н» производства компании «Lohmann Rauscher» Австрия), природные раневые покрытия (препарат свиной кожи – «Ксенодерм» производства ОАО «АБ Медикал» РФ).

Одним из эквивалентов кожи, недавно зарегистрированных перевязочных средств, является аллопластический сополимер полилактида, триметилена карбоната и  $\epsilon$ -капролактона – Suprathel. Он не имеет живых клеточных элементов, может применяться для лечения пациентов с ожогами для восстановления дермы [12]. Немаловажное значение имеют современные перевязочные материалы, используемые для лечения термических ожогов. К ним относятся повязки на основе серебра: повязка Аквасель Ag Берн (Aquacel Ag Burn) «Гидрофайбер» (Hydrofi ber) с серебром в форме перчатки; Аквасель Ag Берн повязка «Гидрофайбер» с серебром, усиленная нейлоновой нитью; Аквасель Ag экстра-повязка «Гидрофайбер» с серебром и усиленным волокном и др. [13].

Одним из последних и перспективных направлений лечения ожогов является использование стволовых и собственных клеток кожи. Эта мето-

дика способствует не только заживлению поврежденного кожного покрова, но и восстановлению пигментации кожи, волос, сальных и потовых желез, иннервации, сосудистого сплетения и дермы [10].

В настоящее время исследования направлены на выделение и культивирование собственных клеток кожи из некротических ожоговых тканей. Saeid Amini-Nik с соавт. обозначили ряд ключевых вопросов, касающихся ожоговой травмы: 1) быстрое заживление ожоговой раны – самый главный фактор выживаемости и благоприятного прогноза; 2) обширная раневая ожоговая поверхность может превышать внутренние резервы организма и его репаративные способности к заживлению полученной раны; 3) несмотря на то, что ауто трансплантация в виде аутодермопластики является золотым хирургическим стандартом для лечения пациентов с большой площадью ожоговых ран, отсутствие неповрежденной кожи является препятствием для успешной и полной ауто трансплантации при больших размерах ожоговой поверхности [15].

В представленном исследовании оптимальным решением закрытия большой площади ожоговой поверхности при дефиците донорских ресурсов кожи может быть выделение клеток из обожженной кожи. При хирургической обработке ожоговой раны были выделены клетки из дермального компонента кожи, считавшейся обгоревшей, полностью нежизнеспособной. Такая ткань обычно считается «отработанной». Были найдены и выделены из нее клетки в небольшом количестве, которые оказались жизнеспособны и имели характеристики мезенхимальных стволовых клеток человека. Далее из них был сформирован биоматериал, который наносился в эксперименте на раны иммунокомпетентных животных. Отмечено, что полученная биологическая ткань способствует заживлению и сокращает время заживления. Назвав их «стволовыми клетками ожогового происхождения» авторы отмечают, что они обладают многочисленными преимуществами по сравнению с другими источниками мезенхимальных стволовых клеток, полученных, например, из жировой ткани. При этом не поднимались этические вопросы, которые препятствуют извлечению эмбриональных или трупных стволовых клеток. Экстраполируя полученные результаты на человека, авторы подчеркивают, что ни один пациент не отказался отдать эти ткани для иссле-

дования. Кроме того, выделение клеток из обожженной кожи является неинвазивной процедурой для пациента, поскольку удаление обожженной кожи является частью хирургической обработки раны обожженных пациентов. Поскольку это собственные стволовые клетки пациента, вероятность иммунологических реакций и отторжения очень низкая [15].

В связи с тем, что при глубоких ожогах эпидермальные клетки, полученные из расщепленного кожного лоскута не могут прижиться на обнаженных сухожилиях, мышцах и костях без слоя здоровой грануляционной ткани, была создана двухслойная «искусственная кожа» (материал для бесклеточной кожной регенерации Integra, США), которой покрывалась рана после некрэктомии. Соединительнотканый каркас поддерживал инфильтрацию фибробластов и ангиогенез, а эпидермис создавал непроницаемый барьер для защиты от испарения, параллельно происходил процесс биодеградации нижнего слоя. Через несколько недель после образования «неодермы» синтетические верхние слои удалялись и выполняли аутодермопластику тонким трансплантатом [14].

Одним из перспективных и широко внедряемых в клиническую практику за последнее десятилетие является методика ReCell, предложенная в Великобритании F. Wood в 1993 г. Методика основана на получении аутокератиноцитов и приготовлении из них суспензии, содержащей кератиноциты и меланоциты в виде спрея, который распыляли на ожоговую поверхность различной площади. Технология ReCell позволила за короткий промежуток времени получить клеточную суспензию и закрыть достаточно большую поверхность ожоговой раны при минимальном использовании донорских ресурсов (1–4 см<sup>2</sup> кожи) [11].

Проведя обзор литературы, посвященный термическим ожогам у детей, следует отметить эволюцию в их лечении: от традиционных методов (хирургическая обработка ран, местное лечение ожоговых ран с использованием мазей и различных раневых покрытий, некрэктомии с одномоментной или отсроченной аутодермопластикой) до использования мезенхимальных стволовых клеток ожогового происхождения.

На наш взгляд еще более перспективным направлением в закрытии обширных ожоговых ран будет комбинирование нескольких технологий: закрытие раневой ожоговой поверхности с исполь-

зованием традиционной аутодермопластики в сочетании с выделением стволовых клеток ожогового происхождения из собственных клеток пациента и технологии ReCell, что потребует дальнейших экспериментальных и исследовательских работ.

### Литературы

1. Мирзагалиев, Д. М., Авдеев И. А., Довженок А. А. Ожоги у детей // Евразийский научный журнал. – 2018. – № 6.
2. Коваленко, О. М. и др. Епідеміологія дитячих опіків у м. Києві // Хірургія дитячого віку. – 2018. – № 2. – С. 21–24.
3. Самойленко, Г. Е. Ожоги у детей // Здоровье ребенка. Конспект педиатра. – 2011. – № 3. – С. 5–7.
4. A WHO plan for burn prevention and care // World Health Organization. – Geneva: WHO, 2008. – P. 23.
5. Haik, J. et al. Burns in Israel: demographic, etiologic and clinical trends, 1997–2003 // The Israel Medical Association journal. – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 659–662.
6. Auh, E., Kistamgari S., Yang J., Smith G. A. Children with facial burns treated in United States emergency departments, 2000 to 2018 // Academic pediatrics. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 540–548.
7. Expert consensus on the prevention and first-aid management of burns in children // Zhongguo dang dai er ke za zhi. – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 1191–1199.
8. Кошельков, Я. Я., Серебряков А. Е. Избранные лекции по «Комбустиологии и криопатологии» / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск: БелМАПО, 2012. – 122 с.
9. Wallner, C., Holtermann J., Drysch M. et al. The use of intact fish skin as a novel treatment method for deep dermal burns following enzymatic debridement: a retrospective case-control study // European burn journal. – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. 43–55.
10. Соболева, М. Ю. Морфофункциональные особенности восстановления целостности кожи при термической травме / Клиническая и экспериментальная морфология. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 71–77.
11. Королева, Т. А. Клеточные технологии в лечении детей с глубокими ожогами кожи (обзор литературы) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 35–42.
12. Королева, Т. А. и др. Оценка эффективности применения современных эквивалентов кожи в лечении детей с глубокими ожогами // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 77–84.
13. Будкевич, Л. И., Сошкина В. В., Астамирова Т. С. Новое в местном лечении детей с ожогами // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 43–49.
14. Partain, K. P., Fabia R., Thakkar R. K. Pediatric burn care: new techniques and outcomes // Current opinion in pediatrics. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 405–410.
15. Amini-Nik, S., Dolp R., Eylert G. et al. Stem cells derived from burned skin – the future of burn care // EBioMedicine. – 2018. – Vol. 37. – P. 509–520.
16. Seah, R., Holland A. J., Curtis K., Mitchell R. Hospitalised burns in children up to 16 years old: a 10-year population-based study in Australia // Journal of paediatrics and child health. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 1084–1090.

## References

1. *Mirzagaliyev, D. M., Avdeev I. A., Dovzhenok A. A.* Burns in children // *EvrAzijskij nauchnyj zhurnal*. – 2018. – № 6.
2. *Kovalenko, O. M., Kozynets G. P., Sochienkova L. S. et al.* Epidemiology of children's burns in Kyiv // *Hirurgiya dityachogo viku*. – 2018. – № 2. – S. 21–24.
3. *Samojlenko, G. E.* Burns in children // *Zdorov'e rebenka*. – 2006. – № 3. – S. 5–7.
4. *A WHO plan for burn prevention and care* // World Health Organization. – Geneva: WHO, 2008. – 23 p.
5. *Haik, J., Liran A., Tessone A. et al.* Burns in Israel: demographic, etiologic and clinical trends, 1997–2003 // *The Israel Medical Association journal*. – 2007. – Vol. 9, № 9. – P. 659–662.
6. *Auh, E., Kistamgari S., Yang J., Smith G. A.* Children with facial burns treated in United States emergency departments, 2000 to 2018 // *Academic pediatrics*. – 2020. – Vol. 20, № 4. – P. 540–548.
7. *Expert consensus on the prevention and first-aid management of burns in children* // *Zhongguo dang dai er ke za zhi*. – 2021. – Vol. 23, № 12. – P. 1191–1199.
8. *Koshel'kov, Y. Y., Serebryakov A. E.* Selected lectures on «Combustiology and Cryopathology». – Minsk: BelMAPO, 2012. – 122 s.
9. *Wallner, C., Holtermann J., Drysch M. et al.* The use of intact fish skin as a novel treatment method for deep dermal burns following enzymatic debridement: a retrospective case-control study // *European burn journal*. – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. 43–55.
10. *Soboleva, M. Yu.* Morphofunctional features of the restoration of the integrity of the skin after thermal injury // *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya*. – 2019. – T. 8, № 1. – S. 71–77.
11. *Koroleva, T. A.* The use of cellular technology in treatment of children whis deep burns (review of the literature) // *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. – 2013. – T. 3, № 3. – S. 35–42.
12. *Korolyova, T. A., Budkevich L. I., Shurova L. V., Dolotova D. D.* Estimated effectiveness of usage of modern skin equivalents in treatment of children with deep burns // *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. – 2014. – T. 4, № 3. – S. 77–84.
13. *Budkevich, L. I., Soshkina V. V., Astamirova T. S.* New in the local treatment of children with burns // *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii*. – 2013. – T. 3, № 3. – S. 43–49.
14. *Partain, K. P., Fabia R., Thakkar R. K.* Pediatric burn care: new techniques and outcomes // *Current opinion in pediatrics*. – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 405–410.
15. *Amini-Nik, S., Dolp R., Eylert G. et al.* Stem cells derived from burned skin – the future of burn care // *EBioMedicine*. – 2018. – Vol. 37. – P. 509–520.
16. *Seah, R., Holland A. J., Curtis K., Mitchell R.* Hospitalised burns in children up to 16 years old: a 10-year population-based study in Australia // *Journal of paediatrics and child health*. – 2019. – Vol. 55, № 9. – P. 1084–1090.

Поступила 13.05.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.39>

*Е. К. Власенко, В. Н. Гапанович, Е. Н. Васильева,  
Е. Л. Бердина, С. В. Андреев, О. М. Климович,  
А. Н. Елисеенко, М. А. Бартош, Е. А. Козлова*

## **ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРЫ**

*ГП «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск,  
Республика Беларусь*

*Выполнена токсиколого-гигиеническая оценка фармацевтической субстанции метформина гидрохлорид при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, позволившая установить параметры ее токсикометрии, особенности биологической активности, проявляющейся слабыми кумулятивными свойствами, отсутствием кожно-резорбтивных эффектов и раздражающего действия на кожу, слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаза, без существенных признаков аллергенного действия на организм.*

*В статье определены критерии вредного действия, на основании которых разработаны гигиенические нормативы содержания субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы) и классы опасности соединения.*

**Ключевые слова:** *метформина гидрохлорид, токсичность, опасность, лабораторные животные, предельно допустимая концентрация, воздух рабочей зоны, воздух атмосферный.*

*E. K. Vlasenko, V. N. Gapanovich, E. N. Vasilyeva, E. L. Berdina,  
S. V. Andreev, O. M. Klimovich, A. N. Eliseenko, M. A. Bartosh, E. A. Kozlova*

## **TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS, HAZARD CLASSIFICATION AND SUBSTANTIATION OF MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND ATMOSPHERE**

*A toxicological and hygienic assessment of the pharmaceutical substance of metformin hydrochloride was performed using various regimens, doses and ways of entry into the body of laboratory animals.*

*The conducted studies allowed us to establish the parameters of the toxicometry of metformin and the features of its biological action, which consist in the absence of an irritating effect on the skin and skin-resorptive properties, an allergenic effect on the body and weak cumulative properties and irritant effect on the mucous membranes of the eyes.*

*Hazard classes of the metformin hydrochloride and hygienic regulations for this substance content in the air of the working area and atmosphere have been developed.*

**Key words:** *metformin hydrochloride, toxicity, danger, laboratory animals, maximum permissible concentration, air of the work area, atmospheric air.*

В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной стоят задачи изучения поступающих в обращение химических веществ – ведущих факторов риска неблагоприятного воздействия на население, производственную и социальную инфраструктуру. В настоящее время в нашей стране наблюдается дальнейшее расширение производства новых лекарственных препаратов (ЛП), при этом одним из важных и значимых направлений государственной политики является обеспечение химической безопасности и минимизация рисков здоровью человека, реализуемых с позиций гигиенической оценки и нормирования факторов среды обитания.

С целью обеспечения безопасности производства ЛП, а также с учетом требований законодательства в области охраны труда и санитарно-эпидемиологического благополучия населения необходимо осуществление полной токсикологической оценки с обоснованием гигиенических нормативов – предельно допустимых концентраций (ПДК) содержания фармацевтических субстанций (далее – ФС) в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

В настоящее время в Республике Беларусь не проведено обоснование ПДК и классов опасности ФС метформина гидрохлорид (МФ), что и являлось целью настоящей работы.

Существующая схема медико-биологических испытаний ЛП основана на результатах длительных фундаментальных исследований и предусматривает поэтапную оценку их токсичности при различных путях и режимах воздействия на организм лабораторных животных, однако, как правило, не предполагает изучения эффектов последствия при ингаляционном поступлении в организм [1].

Аналитический обзор литературы показал, что сведения о биологических свойствах ФС МФ при ингаляционном поступлении практически отсутствуют, не представлены данные об уровне ее токсичности и опасности, о токсикодинамике и возможных механизмах токсического действия при указанном пути воздействия. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке степени токсичности и опасности, изучаемой ФС, выявления лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и раз-

работки регламентов безопасного содержания в объектах среды обитания человека – воздухе рабочей зоны и атмосферы.

### Материалы и методы

Объект исследований – ФС метформина гидрохлорид, № CAS: 1115-70-4, фармакологическая группа: гипогликемические синтетические и другие средства, эмпирическая формула:  $C_4H_{12}ClN_5$ , молекулярная масса 165,62 г/моль, внешний вид – кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета, растворимость – хорошо растворим в воде, слабо растворим в 96 % этаноле, практически не растворим в ацетоне, диэтиловом эфире и хлороформе, преимущественное агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

Экспериментальные исследования проведены на аутбредных мышах, крысах и кроликах с учетом требований Инструкции № 1.1.11-12-35-2004 [2]. Обращение с животными соответствовало этическим принципам Надлежащей лабораторной практики [1].

При проведении токсикологических исследований моделировали острые, субхронические и хронические формы воздействия. В острых опытах параметры токсикометрии субстанции определяли при внутрижелудочном и ингаляционном (мыши – 2 ч, крысы – 4 ч) путях поступления в организм, с последующим расчетом среднесмертельных доз ( $DL_{50}$ ) и концентраций ( $CL_{50}$ ) методом пробит-анализа.

Способность к кумуляции изучена в субхронических экспериментах на крысах при повторном внутрижелудочном (30 суток) введении и ингаляционном (28 суток по 4 часа в сутки) воздействии.

Установление порога хронического действия ФС МФ проведено в эксперименте на крысах при ингаляционном воздействии субстанции в режиме 5 суток в неделю по 4 часа в течение 4 месяцев.

Характер кожно-резорбтивного действия устанавливали при однократном нанесении пастообразной массы исследуемого вещества на кожу белых крыс на 4 часа.

Для оценки токсического действия ФС МФ использовали комплекс методов и методик с изучением морфофункциональных показателей организма (таблица 1).

В работе использовано специализированное оборудование – распылитель твердых частиц серии RBG 1000» («PALAS», Германия) для дози-

Таблица 1. Методы исследования токсических свойств ФС МФ

Методы	Показатели
Токсикологические	Острая, субхроническая и хроническая токсичность, местно-раздражающее, раздражительное, кожно-резорбтивное и сенсибилизирующее действие, масса тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ)
Гематологические	Количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетке, гемоглобин, средний объем эритроцита, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкограмма, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (анализатор клеток крови Celltac MEK6550K, «Nihon Kohden Co», Япония)
Биохимические	Аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий холестерин, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин (автоматический биохимический анализатор марки А-25, «BioSystems А25», Испания)
Гемостазиологические	Активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген (гемокоагулометр четырехканальный СТ 2410, «SOLAR», Беларусь)
Общий анализ мочи	pH, удельный вес, глюкоза, общий белок, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота (экспресс-анализатор мочи АМ-2100, «SOLAR», Беларусь)
Иммунологические	Сенсибилизирующая способность в тесте опухания лапы мыши (ТОАМ)
Морфологические	Макроскопическое исследование и гистологический анализ внутренних органов

рованного ингаляционного введения исследуемого вещества в организм экспериментальных животных.

Полученные экспериментальные данные для оценки достоверности подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят  $p < 0,05$ .

Величины ПДК ФС МФ в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе рассчитаны в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3].

### Результаты и обсуждение

При однократном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии ФС МФ в острых опытах на белых мышах и крысах обоего пола установлены основные количественные параметры токсичности ( $DL_{50}$ ,  $CL_{50}$ ), которые не имеют видовых различий (коэффициент видовой чувствительности КВЧ – менее 3,0), и позволяют отнести субстанцию к 3 классу опасности (умеренно опасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4] (таблица 2). Гендерная чувствительность (увеличение гибели животных одного пола более чем на 20 %) – выражена, в эксперименте на крысах при внутрижелудочном введении составила более 29 %.

Изучение кожно-резорбтивных свойств ФС МФ после однократного эпикутанного воздействия пастьобразной массы (80 г исследуемой субстанции + 20 мл воды очищенной) в дозах 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2500 мг/кг на выстриженный участок спины белых крыс обоего пола не выявило внешних признаков раздражения (эритемы и отека), интоксикации и гибели животных, динамика массы тела в опытных и контрольных группах не отличалась. Исследование структуры внутренних органов животных опытных групп на макроскопическом уровне не выявило их повреждений, также не обнаружено различий в их ОКМ по сравнению с контролем, величина  $DL_{50cut}$  достигнута не была (более 2500 мг/кг, 4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

Субхроническая токсичность при внутрижелудочном введении. Кумулятивные свойства ФС МФ изучены на самцах и самках белых крыс в дозах 1/5, 1/10 и 1/50 от  $DL_{50}$ . Результаты исследования показали, что повторное введение изучаемой субстанции в дозе 1/10  $DL_{50}$  привело к гибели 1 самки на 27 сутки эксперимента (коэффициент кумуляции  $K_{cum}$  составил 12,3), из проявлений внешних признаков интоксикации у животных обоего пола отмечали диарею через 3–4 недели введения.

Таблица 2. Параметры токсикометрии ФС МФ в острых опытах

Параметры токсикометрии	Вид животных				КВЧ самцы	КВЧ самки
	мыши-самцы	мыши-самки	крысы-самцы	крысы-самки		
$DL_{50}$ , мг/кг	3730,66	3563,94	7108,20	5500,61	1,91	1,54
$CL_{50}$ , мг/м <sup>3</sup>	10000,00	10297,13	15445,69	14554,31	1,54	1,41

При макроскопическом изучении внутренних органов установлено увеличение размеров сердца – у самцов и самок при введении ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$ , печени – у самцов и самок во всем диапазоне изученных доз, надпочечников – у самцов в дозе  $1/5 DL_{50}$ ; при поступлении исследуемой субстанции в дозе  $1/10 DL_{50}$  у самцов обнаружен единичный случай редукции надпочечника, а также у самок зарегистрировано наличие единичных случаев эрозии слизистой оболочки желудка после введения ФС МФ во всем диапазоне изученных доз.

Анализ ОКМ внутренних органов после введения ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$  выявил увеличение весовых коэффициентов сердца у самцов – в 1,3 раза, у самок – в 1,2 раза, печени у самцов и самок – в 1,2 раза, почек у самцов – в 1,1 раза, надпочечников у самцов – в 2 раза, желудка у самок – в 1,15 раза по сравнению с интактными животными. Доза  $1/10 DL_{50}$  приводила лишь к увеличению весового коэффициента печени у самцов и самок – в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). Введение исследуемой субстанции в дозе  $1/50 DL_{50}$  не повлияло на изменение указанного показателя ни по одному из изученных внутренних органов как у самцов, так и у самок крыс.

У крыс-самок после введения исследуемой субстанции в дозах  $1/5 DL_{50}$  и  $1/10 DL_{50}$  через 1 неделю эксперимента зарегистрировано достоверное снижение прироста массы тела в 2,0 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, для дозы  $1/10 DL_{50}$  эффект сохранялся через 2 недели в виде снижения значений данного показателя в 1,6 раза относительно интактных животных; на 3 и 4 неделях эксперимента достоверных различий в приросте массы тела по сравнению с контролем обнаружено не было.

Анализ результатов цитогематологических показателей периферической крови белых крыс после введения ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$  выявил увеличение количества лейкоцитов в крови самцов в 1,3 раза, а в дозах  $1/10$  и  $1/50 DL_{50}$  – у самок, в 1,6 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с интактными животными. Для дозы  $1/5 DL_{50}$  зарегистрировано уменьшение процентного содержания эозинофилов у самок в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) при отсутствии сдвигов лейкограммы. Со стороны показателей «красной» крови и количества тромбоцитов у самцов и самок крыс во всем диапазоне изученных доз существенных изменений в ходе исследования не зарегистрировано.

Изучение результатов биохимического анализа сыворотки крови крыс выявило достоверное снижение уровня мочевины у самцов после введения ФС МФ в дозе  $1/50 DL_{50}$  – в 1,4 раза по сравнению с серией интактных животных. У самок зарегистрировано снижение содержания общего белка после введения исследуемой субстанции в дозе  $1/5 DL_{50}$  – в 1,2 раза, в дозе  $1/10 DL_{50}$  – увеличение активности АЛТ в 1,3 раза, в дозе  $1/50 DL_{50}$  – снижение уровня глюкозы в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с интактными животными. В целом, сдвиги биохимических показателей при внутрижелудочном введении ФС МФ в субхроническом опыте не демонстрировали дозовой зависимости, а наблюдавшееся снижение уровня глюкозы у самок вероятно было связано с проявлением целевых свойств изучаемой субстанции (снижение гипергликемии).

Анализ показателей плазменного звена гемостаза, а также результаты общего анализа мочи не выявили достоверных сдвигов в функционировании систем свертывания крови и мочеисделения крыс, получавших исследуемую субстанцию, по сравнению с интактными животными.

Обнаруженные в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении ФС МФ крысам эффекты могут указывать на ее потенциальную способность вызывать в организме нарушения дифференцировки лейкоцитов, оказывать влияние на обмен белка и глюкозы, а также приводить к изменению макроскопического строения внутренних органов.

*Ингаляционная субхроническая токсичность.* Эксперимент проведен на самцах и самках белых крыс при воздействии аэрозоля субстанции МФ в концентрации  $1/10 CL_{50}$  ( $1455,43 \text{ мг/м}^3$  и  $1544,57 \text{ мг/м}^3$ , соответственно). На протяжении эксперимента не зарегистрировано признаков интоксикации и гибели животных, у крыс-самок на 1 сутки после окончания ингаляции обнаружено достоверное снижение прироста массы тела в 2,1 раза по сравнению с интактными животными; макроскопический анализ внутренних органов не выявил повреждений структуры, анализ ОКМ показал изменение относительной массы почек у самцов – снижение в 1,2 раза, а у самок – увеличение в 1,1 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ), значения регистрируемых биохимических, гемостазиологических и гематологических показателей морфофункционального состава крови не претерпевали достоверных изме-

нений. Таким образом, ФС МФ проявляет слабые кумулятивные свойства.

*Ирритативное действие.* При однократном введении 100 мкг ФС МФ в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кроликов зарегистрированы следующие признаки раздражения: слабый отек век, инъектирование сосудов, минимальное количество жидкости в углу глаз, что позволяет отнести её к веществам 1 класса опасности (средний суммарный балл через 1 час и 24 часа составил 3 и 1, соответственно) – слабое раздражающее действие, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2].

*Местно-раздражающее действие.* Признаки раздражающего кожу действия при однократном нанесении изучаемой субстанции в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> на выстриженные участки спины самок белых крыс отсутствовали – 0 класс (среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы – 0 баллов, отсутствие раздражающего действия), согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2].

*Сенсибилизирующая способность* ФС МФ, изученная в опытах на белых мышах на модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (тест опухания лапы мыши – ТОЛМ), не выявлена.

*Хроническая ингаляционная токсичность.* Определение доз (концентраций) для проведения хронического эксперимента производили на основании расчетов по формулам (12), (13) и (14), изложенным в инструкции по гигиеническому нормированию лекарственных средств [3]. Ориентировочные величины порога хронического действия  $Lim_{chr}$  составили 251,19 мг/м<sup>3</sup>, 549,54 мг/м<sup>3</sup> и 512,86 мг/м<sup>3</sup>, соответственно, таким образом, для эксперимента выбрана концентрация – 250 мг/м<sup>3</sup> (1/60  $CL_{50}$ ), и две дополнительные концентрации – 500 мг/м<sup>3</sup> (1/30  $CL_{50}$ ), 50 мг/м<sup>3</sup> (1/300  $CL_{50}$ ).

В течение хронического эксперимента при ингаляционном воздействии ФС МФ на организм белых крыс обоих полов гибели животных и признаков интоксикации не зарегистрировано. В серии крыс-самок, получавших исследуемую субстанцию в дозе 500 мг/м<sup>3</sup>, в течение первых 3 недель эксперимента отмечено достоверное снижение массы тела ниже исходных значений, что нашло свое отражение в достоверном уменьшении прироста массы через 1 и 3 недели ингаляционного воздействия относительно такового в сопоставимые времен-

ные интервалы исследований в серии интактных крыс.

Вместе с тем, по окончании эксперимента у крыс обоего пола не зарегистрировано изменений относительной массы тела и внутренних органов.

Анализ значений цитогематологических показателей периферической крови самок крыс после ингаляционного воздействия ФС МФ в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> выявил достоверное увеличение уровня эритроцитов – на 9,08 %, а в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> – снижение на 4,15 % среднего содержания гемоглобина в эритроците по сравнению со значениями данных показателей у интактных животных. Отмеченные сдвиги, тем не менее, по своим абсолютным величинам не выходили за границы условий нормы для крыс.

Проведенный биохимический анализ сыворотки крови самцов выявил следующие достоверные изменения относительно контрольных животных: при ингаляционном воздействии в дозах 500 мг/м<sup>3</sup>, 250 мг/м<sup>3</sup> и 50 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания общего белка на 8,97 %, 14,12 % и 13,23 %, соответственно; содержания глюкозы – на 14,59 %, 16,59 % и 14,88 %, соответственно; в дозах 500 мг/м<sup>3</sup> и 250 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания альбумина на 7,04 % и 9,73 %, соответственно; в дозах 250 мг/м<sup>3</sup> и 50 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания холестерина на 18,87 % и 18,87 %, а также мочевины – на 31,6 % и 28,77 %. У самок крыс при хроническом ингаляционном введении ФС МФ в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> зарегистрировано лишь увеличение содержания альбумина в сыворотке крови – на 26 % ( $p < 0,05$ ), относительно значений в серии интактных животных.

Анализ данных, отражающих состояние плазменного гемостаза, полученных у крыс обоего пола, не обнаружил достоверных различий по сравнению со значениями, полученными в контрольной серии.

Изучение состояния мочевыделительной системы при хроническом ингаляционном введении изучаемой субстанции в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> показало достоверное увеличение содержания кетоновых тел в моче крыс-самцов – на 69,23 % по сравнению с животными контрольной серии. У крыс-самок отмечено снижение плотности мочи после воздействия ФС МФ в дозах 500 мг/м<sup>3</sup> и 250 мг/м<sup>3</sup> – на 2,18 % и 2,38 %, соответственно, а также достоверное увеличение pH при уровне

воздействия 250 мг/м<sup>3</sup> – на 13,33 % по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ).

Проведенный гистологический анализ не выявил существенных морфологических отличий в строении головного мозга, легких, тимуса, сердца, селезенки, надпочечников и почек крыс контрольной и опытной групп. В единичном случае у крысы-самца опытной группы после воздействия исследуемой субстанции в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> в легких обнаруживались нечетко очерченные участки интерстициальной пневмонии в виде лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации межальвеолярных перегородок, скопления экссудата в просвете альвеол, спадения альвеол (ателектазы и дистелектазы). Лейкоцитарная экссудация и инфильтрация местами присутствовали преимущественно периваскулярно. Явления бронхита в этих очагах не выражены.

Таким образом, величина порога хронического ингаляционного действия  $Lim_{chr}$  ФС МФ составила 50 мг/м<sup>3</sup>, как минимальная действующая доза, вызывающая изменения по исследованным показателям различных систем гомеостаза экспериментальных животных.

Обоснование ПДК ФС МФ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе проведено по схеме, изложенной в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3]. Величину ПДК определяли как соотношение порога хронического действия к коэффициенту запаса ( $ПДК = Lim_{chr} / K_3$ ). Решение о величине коэффициента запаса принимали с учетом особенностей действия исследуемой субстанции по общепринятым критериям вредного действия [5].

С учетом величин  $Lim_{chr}$  и  $K_3 = 12$ , рекомендуется ПДКм.р. (максимальная разовая) субстанции в воздухе рабочей зоны – 4,2 мг/м<sup>3</sup>

Таблица 3. Токсиколого-гигиенические критерии вредности ФС МФ

Наименование показателя	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Средняя смертельная доза при введении в желудок $DL_{50}$	мыши-самцы – 3730,66 мг/кг мыши-самки – 3563,94 мг/кг	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
	крысы-самцы – 7108,20 мг/кг крысы-самки – 5500,61 мг/кг	4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу $DL_{50cut}$	Не достигнута, > 2500 мг/кг, (отсутствие гибели животных)	Не представляет опасности острых отравлений при нанесении на неповрежденные кожные покровы 4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная концентрация в воздухе $CL_{50}$	мыши-самцы – 10000,00 мг/м <sup>3</sup> мыши-самки – 10297,13 мг/м <sup>3</sup> крысы-самцы – 15445,69 мг/м <sup>3</sup> крысы-самки – 14554,31 мг/м <sup>3</sup>	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ)	1,91 (в/ж) 1,54 (инг.) (самцы, крысы/мыши)	Видовая резистентность не выражена (<3), I ранг КВЧ, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Гендерная чувствительность	Увеличение смертности особей одного пола более чем на 20 % (крысы, в/ж)	Выражена, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Местно-раздражающее действие (на кожу при однократном воздействии)	Признаков раздражающего действия (эритема, отек) не отмечено, $I_{cut} = 0$ баллов (в эксперименте на крысах)	Отсутствие раздражающего действия – 0 класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаза при однократном воздействии (ирритативное действие)	Отмечены слабый отек век, незначительное количество жидкости в углу глаза, сосуды инъецированы (в эксперименте на кроликах)	Слабое раздражающее действие – 1 класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Сенсибилизирующая способность	Тест опухания лапы мыши (ТОЛМ)	Отсутствие аллергенной активности, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Кумулятивные свойства, $K_{cum}$	$K_{cum} = 12,3$ (крысы, в/ж) $K_{cum}$ (инг.) – не достигнут	Слабые кумулятивные свойства, $K_{cum} > 5,1$ , согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
ПДК в воздухе рабочей зоны	м.р. – 4,2 мг/м <sup>3</sup> ( $Lim_{chr} = 50$ мг/м <sup>3</sup> , $K_3 = 12$ )	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
ПДК в атмосферном воздухе	м.р. – 60,0 мкг/м <sup>3</sup> , с.с. – 24,0 мкг/м <sup>3</sup> , с.г. – 6,0 мкг/м <sup>3</sup> ( $Lim_{chr} = 0,29$ мг/м <sup>3</sup> , $K_3 = 12$ )	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно Приложения № 2 к пост. МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174 [6]

(3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

При обосновании ПДК ФС МФ в атмосферном воздухе использовали величину  $Lim_{chr}$  в условиях круглосуточного эксперимента, полученную по формуле (46) инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3], значение которой составило 0,29 мг/м<sup>3</sup>. Таким образом, с учетом  $K_3$  величина ПДК в атмосферном воздухе (среднесуточная – с.с.) составляет 0,024 мг/м<sup>3</sup> или 24,0 мкг/м<sup>3</sup>. Поскольку соотношение между максимально разовой – м.р., с.с. и среднегодовой (с.г.) ПДК составляет 10:4:1, то ПДК<sub>м.р.</sub> = 60,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>с.г.</sub> = 6,0 мкг/м<sup>3</sup>. В соответствии с Приложением № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174 [6] для ФС МФ в атмосферном воздухе установлен 3 класс опасности (умеренно опасные).

Результатами комплексной токсиколого-гигиенической оценки, которые представлены в таблице 3, обоснованы классы опасности ФС МФ.

Таким образом, для ФС МФ установлен 3 класс опасности (умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76) для воздуха рабочей зоны (лимитирующие критерии – параметры острой токсичности и величина ПДК) и 3 класс опасности (умеренно опасные, Приложение № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174) для атмосферного воздуха (лимитирующие критерии – параметры острой токсичности и величина ПДК в воздухе рабочей зоны).

### Заключение

Комплексными экспериментальными токсикологическими исследованиями ФС МФ установлены новые данные по параметрам ее токсикометрии, критериям токсичности и опасности, на основании которых проведено обоснование ПДК и классов опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферы:

1. Субстанция метформина гидрохлорид по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения и ингаляционного воздействия в исследовании на белых мышах и крысах обоего пола отнесена к умеренно опасным соединениям, не проявляет видовой резистентности, не обладает сенсibiliзирующей способностью в тесте опухания лапы мыши, не способна к индукции раздражения при однократном контакте с неповрежденными кожными покровами крыс. Обладает выраженной гендерной резистентностью на крысах и слабым ирритатив-

ным действием на слизистые оболочки глаз кроликов. Не представляет опасности острых отравлений при однократном эпикутанном воздействии на крыс.

2. Изучение способности субстанции к кумуляции в субхронических экспериментах на крысах при повторном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии показало наличие у исследуемой субстанции слабых кумулятивных свойств (коэффициент кумуляции – 12,3 при внутрижелудочном введении, при ингаляционном воздействии – не достигнут).

3. Величина порога хронического ингаляционного действия  $Lim_{chr}$  субстанции метформина гидрохлорид в эксперименте на крысах в течение 120 суток (4 часа воздействия в сутки при режиме 5 суток в неделю) составила 50 мг/м<sup>3</sup>. Предельно допустимая концентрация субстанции метформин гидрохлорид в воздухе рабочей зоны (ПДК максимально разовая) обоснована на уровне 4,2 мг/м<sup>3</sup>. ПДК субстанции метформина гидрохлорид в атмосферном воздухе составляют: ПДК максимально разовая (м.р.) – 60,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК среднесуточная (с.с.) – 24,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК среднегодовая (с.г.) – 6,0 мкг/м<sup>3</sup>. Класс опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферы – 3 (умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76).

### Литература

1. *Надлежащая лабораторная практика*: ТКП 125-2008: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.03.2008, № 56. – Введ. 01.05.2008. – Минск, 2008. – 35 с.
2. *Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ*: инструкция № 1.1.11-12-35-2004: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.
3. *Инструкция 1.1.11-12-206-2003 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов»*, утвержденная постановлением Главного государственного санитарного врача Респ. Беларусь 30 декабря 2003, № 206. – 51 с.
4. *Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности*: ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 01.01.1977. – Минск: БелГИСС, 2008. – 8 с.
5. *Смирнов, В. Г., Маймулов В. Г., Нечипоренко С. П., Лойт А. О., Лоянич А. А., Колбасов С. Е.* Расчетные методы оценки опасности и гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах. – М., 2002. – 130 с.
6. *Приложение № 2 к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь МЗ РБ от 21.12.2010 № 174 «Об установлении классов опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, порядка отнесения загрязняющих ве-*

ществ к определенным классам опасности загрязняющих веществ и о признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 июня 2009 г., № 76».

### References

1. *Nadlezhashchaya laboratornaya praktika: TKP 125-2008: utv. postanovleniem M-va zdavoohraneniya Resp. Belarus' 28.03.2008, № 56. – Vved.01.05.2008. – Minsk, 2008. – 35 s.*

2. *Trebvaniya k postanovke eksperimental'nyh issledovanij dlya pervichnoj toksikologicheskoy ocenki i gigienicheskoy reglamentacii veshchestv: instrukciya № 1.1.11-12-35-2004: utv. M-vom zdavoohraneniya Resp. Belarus' 14.12.2004. – Minsk, 2004. – 43 s.*

3. *Instrukciya 1.1.11-12-206-2003 «Gigienicheskoe normirovanie lekarstvennyh sredstv v vozduhe rabochej zony, atmosfernom vozduhe naselennyh mest i vode vodnyh ob'ektov», utverzhdennaya postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Resp. Belarus' 30 dekabrya 2003, № 206. – 51 s.*

4. *Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti: GOST 12.1.007-76. – Vved. 01.01.1977. – Minsk: BelGISS, 2008. – 8 s.*

5. *Smirnov, V. G., Majmulov V. G, Nechiporenko S. P., Lojt A. O., Lyanich A. A., Kolbasov S. E. Raschetnye metody ocenki opasnosti i gigienicheskogo normirovaniya vrednyh veshchestv v raznyh sredah. – M., 2002. – 130 s.*

6. *Prilozhenie № 2 k postanovleniyu M-va zdavoohraneniya Resp. Belarus' MZ RB ot 21.12.2010 № 174 «Ob ustanovlenii klassov opasnosti zagryaznyayushchih veshchestv v atmosfernom vozduhe, poryadka otneseniya zagryaznyayushchih veshchestv k opredelennym klassam opasnosti zagryaznyayushchih veshchestv i o priznanii utrativshim silu postanovleniya Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus' ot 30 iyunya 2009 g., № 76».*

Поступила 12.07.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.47>

А. А. Войницкий, Е. В. Козелецкая, А. О. Гусенцов

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ТАБАКОКУРЕНИЯ СРЕДИ КУРСАНТОВ АКАДЕМИИ МВД В 2011 И 2022 ГОДАХ

УО «Академия МВД Республики Беларусь»

В статье представлены результаты исследования распространенности табакокурения и степени табачной зависимости среди курсантов Академии МВД. Целью исследования явилось изучение степени распространенности табакокурения, оценка и сравнительный анализ уровня табачной зависимости среди курсантов следственно-экспертного и уголовно-исполнительного факультетов Академии МВД в 2011 и 2022 годах. Для достижения поставленной цели проведено анонимное анкетирование курсантов Академии МВД, сравнительный анализ наличия и структуры табачной зависимости среди курсантов Академии МВД 2011 и 2022 годов. Установлено значительное снижение распространенности табакокурения среди курсантов Академии МВД в 2022 году в сравнении с 2011 годом, выявлена устойчивая тенденция к снижению численности курильщиков и степени зависимости от табака у обучающихся на старших курсах в 2022 году, что свидетельствует об эффективности мер по профилактике табакокурения и пропагандированию здорового образа жизни, предпринимаемых в стенах Академии МВД.

**Ключевые слова:** табакокурение, табачная зависимость, тест Фагестрема, борьба с табакокурением.

A. A. Voinitsky, E. V. Kozeletskaia, A. O. Gusentsov

## COMPARATIVE ANALYSIS OF TOBACCO SMOKING PREVALENCE AMONG THE ACADEMY OF THE MINISTRY OF INTERNAL AFFAIRS CADETS IN 2011 AND 2022

The article presents the results of a study of the prevalence of tobacco smoking and the degree of tobacco dependence among cadets of the Academy of the Ministry of Internal Affairs. The purpose of the study is to examine the prevalence of tobacco smoking, assess and compare the level of tobacco dependence among cadets of the investigative-expert and criminal-executive faculties of the Academy of the Ministry of Internal Affairs in 2011 and 2022. To achieve the goal, we carried out an anonymous survey of cadets of the Academy of the Ministry of Internal Affairs, a comparative analysis of the presence and structure of tobacco dependence among cadets of the Academy of the Ministry of Internal Affairs of 2011 and 2022. As a result of the research we established a significant decrease in the prevalence of tobacco smoking among cadets of the Academy of the Ministry of Internal Affairs in 2022 compared to 2011, identified a steady trend towards a decrease in the number of smokers and the degree of dependence on tobacco among students at senior courses in 2022 which indicates the effectiveness of measures to prevent tobacco smoking and promote a healthy lifestyle taken within the walls of the Academy of the Ministry of Internal Affairs.

**Key words:** tobacco smoking, tobacco addiction, Fagestrem test, tobacco smoking control.

Табакокурение представляется одной из самых серьезных угроз здоровью и жизни человека, суть которой заключается в регулярном употреблении целого комплекса ядовитых веществ. По данным Всемирной организации здра-

воохранения, в 2022 году в мире насчитывается около 1,3 млрд курильщиков, из них от заболеваний, связанных с курением, ежегодно гибнет более 8 миллионов человек. Каждая сигарета содержит около 4000 ядовитых веществ, включая

такие опасные, как никотин, угарный газ, смолы, соли тяжелых металлов, воздействие которых разрушительно влияет на работу различных систем органов человека. Практически половина всех детей в мире регулярно дышат табачным дымом в общественных местах, 65 000 – ежегодно гибнет от заболеваний, ассоциируемых с воздействием вторичного табачного дыма. У детей грудного возраста воздействие табачного дыма увеличивает риск развития синдрома внезапной смерти, у беременных женщин он приводит к осложнениям беременности и рождению маловесных детей [4].

### Материалы и методы

По данным социологического исследования, проведенного специалистами ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» совместно с Институтом социологии НАН Беларуси, в настоящее время среди опрошенного населения республики курит 29,60 %, из них постоянно курит 19,80 %, от случая к случаю – 9,80 %. Курили ранее, но бросили – 16,90 %, никогда не пробовали – 51,20 %. Самые высокие показатели распространенности курения наблюдаются среди временно неработающих (63,30 %), военнослужащих, сотрудников правоохранительных органов (56,20 %), рабочих промышленности, транспорта, строительства (52,20 %). Менее всего курильщики представлены среди неработающих пенсионеров (11,40 %). Доля бросивших курить выше среди военнослужащих, сотрудников правоохранительных органов (28,10 %), предпринимателей (32,10 %) [3].

Ежегодно 31 мая в Республики Беларусь отмечается Всемирный день отказа от табака, в рамках которого по всей стране проходит комплекс мероприятий, направленных на пропаганду здорового образа жизни, отказа от курения и борьбу с никотиновой зависимостью: размещение на упаковке табачных изделий крупных пиктограмм или изображений, содержащих эффективные предупреждения о вреде табака, кампании в СМИ, направленные на повышение осведомленности людей о вредных последствиях употребления табака, снижение спроса на табачные изделия посредством пропаганды необходимости отказаться от употребления табака и защитить некурящих [1]. В целях пропаганды здорового образа жизни и отказа от потребления табака учреждение образования «Академия Министерства внутренних дел Республики Беларусь» (далее – Академия МВД) объявлена зоной, свободной от курения.

Целью исследования является определение степени распространенности табакокурения, оценка и сравнительный анализ уровня табачной зависимости среди курсантов следственно-экспертного и уголовно-исполнительного факультетов Академии МВД в 2011 и 2022 годах.

Для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Проведено анонимное анкетирование курсантов Академии МВД с целью выявления количества курильщиков, оценки и анализа табачной зависимости (тест Фагестрема).

2. Проведен сравнительный анализ наличия и структуры табачной зависимости среди курсантов, обучавшихся в Академии МВД в 2011 году, и обучающихся в 2022 году.

3. Установлены основные закономерности распространенности табакокурения, степени табачной зависимости, динамики указанных показателей с 2011 по 2022 годы.

4. Проанализированы причины распространенности табакокурения и степени табачной зависимости среди курсантов Академии МВД, предложены пути решения указанных проблем.

Нами проведено анонимное анкетирование 277 курсантов следственно-экспертного и уголовно-исполнительного факультетов (53,17 % от общей численности обучающихся на указанных факультетах), 94 из которых на момент опроса (февраль 2022 года) обучались на 1 курсе, 92 – на 2 курсе, 23 – на 3 курсе, 68 – на 4 курсе.

Анкетирование проводилось в 2 этапа. На первом этапе производилось определение степени распространенности табакокурения среди курсантов. Второй этап включал анкетирование курсантов, которые при опросе на первом этапе отнесли себя к категории курильщиков, и был направлен на оценку степени табачной зависимости. Полученные результаты подвергнуты прикладному статистическому анализу.

### Результаты и обсуждение

По результатам первого этапа установлено, что большинство курсантов из числа опрошенных не курит в настоящее время и не планирует начинать в будущем (197 человек – 71,12 %). Выявленная закономерность свидетельствует о высоком уровне эффективности профессионально-ориентационной работы, проводимой сотрудниками Академии МВД с молодежью, обучающейся в кадетских училищах, школах, лицеях, гимназиях, целью которой является выявление достойных

Таблица 1. Вопросы, ответ и балльная оценка результатов теста Фагестрема

Вопрос_Ответ	Баллы	
1. Как скоро, после того как Вы проснулись, Вы выкуриваете первую сигарету?	В течении первых 5 мин	3
	В течении 6–30 мин	2
	В течении 31–60 мин	1
	Через 1 час	0
2. Сложно ли Вам воздержаться от курения в тех местах, где курение запрещено?	Да	1
	Нет	0
3. От какой сигареты Вы не можете легко отказаться?	Первая сигарета утром	1
	Все остальные	0
4. Сколько сигарет Вы выкуриваете в день?	10 или меньше	0
	11–20	1
	21–30	2
	30 и более	3
5. Вы курите более часто первые часы утром, после того как проснетесь или в течение остального дня?	Да	1
	Нет	0
6. Курите ли Вы, если сильно больны и вынуждены находиться в кровати целый день?	Да	1
	Нет	0

кандидатов для поступления в Академию МВД и последующей службы в правоохранительных органах Республики Беларусь.

Курсантам, которые отнесли себя к числу курильщиков (80 человек – 28,88 %) было предложено в рамках второго этапа пройти анонимный опрос с использованием теста Фагестрема [ ], который широко используется для оценки табачной зависимости и основан на определении ее тяжести и проявлений (табл. 1).

Степень никотиновой зависимости оценивается по сумме баллов опросника. При наличии 0–2 баллов зависимость расценивается как очень слабая; 3–4 – слабая; 5 – средней степени; 6–7 – тяжелая; 8–10 баллов – очень тяжелая. Результаты проведенного тестирования указывают, что наличие слабой зависимости продемонстрировал 51 человек (63,75 % от числа курильщиков), слабой – 17 (21,25 %), средней – 2 (2,50 %), тяжелой и очень тяжелой – по 5 человек (по 6,25 %) ( $p < 0,05$ ).

По результатам 2 этапа исследования выявлена положительная динамика снижения количества курильщиков в течение 1–3 курсов, однако к выпускному курсу число курильщиков даже незначительно возрастает: среди опрошенных курсантов 1 курсов курильщиками являются 14 человек (9,15 % от общей численности обучающихся на данных курсах), 2 курсов – 14 человек (9,27 %), 3 курсов – 8 человек (10,26 %), 4 курсов – 15 (10,64 %). Число курсантов, которым тяжело воздержаться от утренней сигареты в первый час: для первых курсов данный показатель составил

6 курсантов (7,50 % из числа курильщиков), для 2 курсов – 9 (11,25 %), для 3 курсов – 4 (5,0 %), для 4 курсов – 4 (5,50 %). Более высокая встречаемость данного показателя у обучающихся на младших курсах может быть обусловлена психоэмоциональными нагрузками, вызванными необходимостью перестройки режима труда и отдыха, процессами адаптации к условиям образовательного процесса и проживания в военизированном ВУЗе: проживание на казарменном положении, строгая регламентация служебного и личного времени, привлечение к несению службы в суточных нарядах и т. д. Однако следует отметить, что уже к 3 курсу исследуемый показатель снижается и остается стабильно невысоким на 4 курсе, что может указывать как на завершение адаптационных процессов, так и на повышение уровня самосознания и формирования должного отношения к состоянию здоровья обучающихся. Потребность в немедленном выкуривании сигареты после пробуждения испытывают 11 курсантов (13,75 % среди всех курящих). От курения в местах, где это запрещено, тяжело воздержаться лишь 3 курсантам (3,75 % среди всех курящих), что является прямым проявлением формирования должной степени правосознания у обучающихся. При изучении показателей количества выкуренных сигарет в день установлено: 1 курсы – менее 10 сигарет выкуривает 23 курсанта (28,75 % среди всех курящих), от 11 до 20 – 1 курсант (1,25 %), от 21 до 30 – 1 курсант (1,25 %), больше 30 – 3 курсанта (3,75 %); 2 курсы – менее 10 сигарет выкуривает 25 курсантов (31,25 %), от 11 до 20 –

## Оригинальные научные публикации

2 курсанта (2,50 %), от 21 до 30 – 1 курсант (1,25 %); 3 курсы – менее 10 сигарет выкуривает 7 курсантов (8,75 %), от 11 до 20 – 2 курсанта (2,50 %); 4 курсы – менее 10 сигарет выкуривает 14 курсантов (17,50 %), от 11 до 20 – 1 курсант (1,25 %). Данный показатель прогрессивно уменьшается от младших курсов к старшим, что также может быть обусловлено комплексом вышеуказанных причин. Во время болезни себе позволяют курить,

когда им это запрещено, 25 курсантов (31,25 % среди всех курящих) ( $p < 0,05$ ).

На основе исследований, проведенных в Академии МВД в 2011 году [2], выполнен сравнительный анализ параметров встречаемости табакокурения и оценки степени табачной зависимости в 2011 и 2022 годах, основные результаты которого представлены на диаграммах (рис. 1–4).

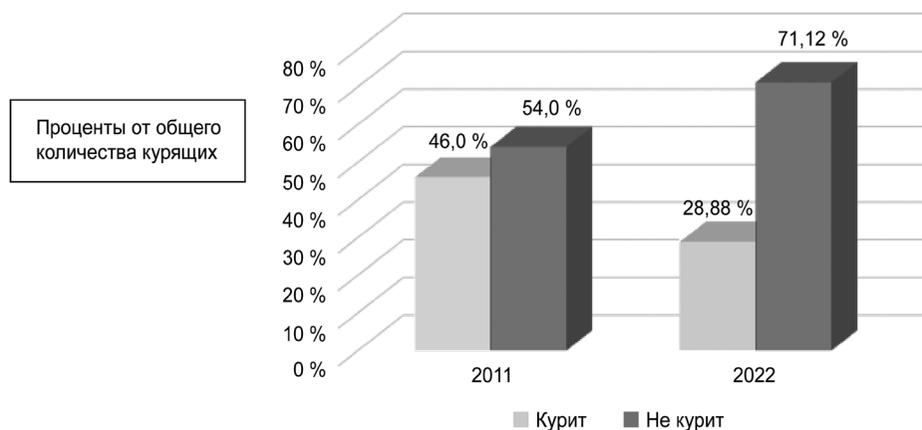


Рисунок 1. Динамика количества курящих среди курсантов Академии МВД в 2011 и 2022 гг.

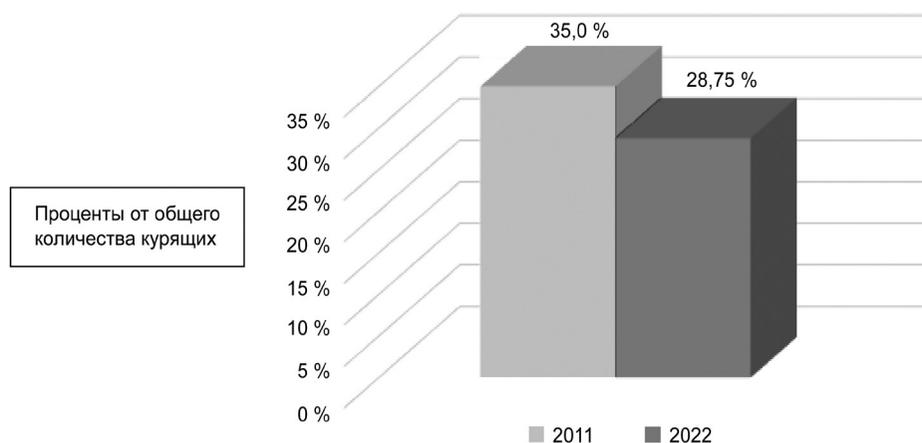


Рисунок 2. Динамика количества курсантов Академии МВД, которым тяжело воздержаться от утренней сигареты, в 2011 и 2022 гг.

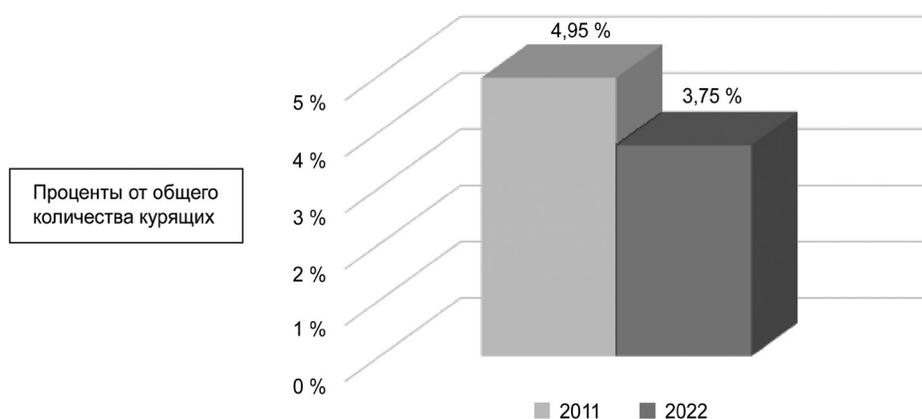


Рисунок 3. Динамика численности курсантов, которым тяжело воздержаться от курения в местах, где это запрещено, Академии МВД в 2011 и 2022 гг.

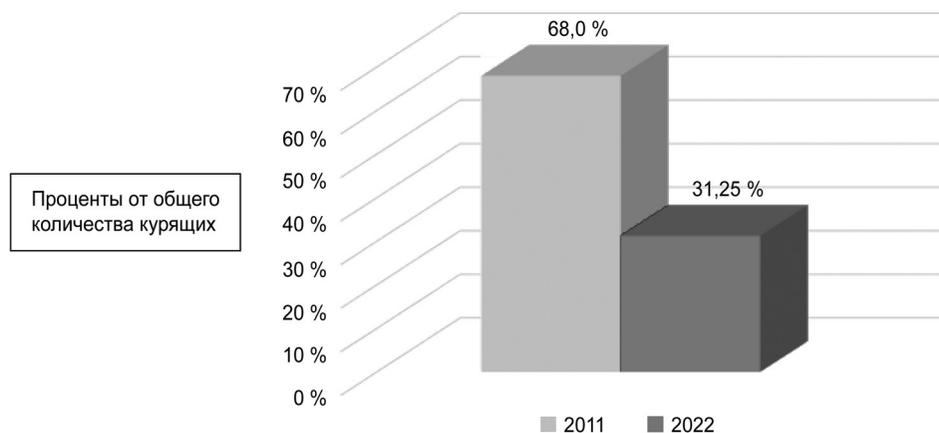


Рисунок 4. Динамика численности курсантов, которым тяжело воздержаться от курения во время болезни, когда им это запрещено, Академии МВД в 2011 и 2022 гг.

По результатам сравнительного исследования установлены следующие закономерности:

1. Общее количество курильщиков среди курсантов существенно уменьшилось: в 2011 году данный показатель достигал 46,0 % опрошенных, в 2022 году – уже 28,88 %. Однако следует, что и в целом по Республики Беларусь в 2022 году отмечена устойчивая тенденция к снижению распространенности табакокурения среди населения [5].

2. Современным курсантам младших курсов легче воздержаться от выкуривания утренней сигареты в первый час после пробуждения: сложности в указанном отношении в 2011 году испытывали 35,48 % опрошенных, в 2022 году – уже 28,75 %.

3. В настоящее время потребность в немедленном выкуривании сигареты после пробуждения испытывают 13,75 %, тогда как в 2011 году данный показатель составлял для курсантов 1 и 2 курсов 5,0 % и 4,0 % соответственно, а на старших курсах отсутствовал вовсе.

4. Обращает на себя внимание снижение числа курсантов, которые не могут воздержаться от курения в местах, где это запрещено: в 2011 году – 4,95 %, в 2022 – 3,75 %.

5. В 2011 году 5,0 % курсантов 1 курса выкуривало больше 30 сигарет в день, для 2 и 5 курсов этот показатель не превышал 30,0 %; в 2022 году только 3,75 % курсантов 1 курса выкуривают больше 30 сигарет в день, у обучающихся на 2–4 курсах этот показатель отсутствует.

6. Необходимо отметить значительное снижение числа курсантов, которые позволяют себе курить во время болезни: 68,0 % в 2011 году и 31,25 % в 2022 году ( $p < 0,05$ ).

Выводы:

1. Установлено значительное снижение распространенности табакокурения среди курсантов Академии МВД в 2022 году в сравнении с 2011 годом (28,88 % и 46,0 % соответственно), что соотносится с общереспубликанскими тенденциями уменьшения количества курящих среди населения Республики Беларусь и может свидетельствовать о высокой степени эффективности профессионально-ориентационной работы, проводимой сотрудниками Академии МВД с кандидатами для поступления на учебу в Академию МВД и последующей службы в правоохранительных органах Республики Беларусь, и, обоснованно указывает на необходимость продолжения данного вида деятельности.

2. Как в 2011, так в 2022 году наиболее активными курильщиками являются курсанты первого года обучения (67,0 % и 17,50 % соответственно), что может быть обусловлено возросшими психоэмоциональными нагрузками для вчерашних школьников, обусловленными необходимостью перестройки режима труда и отдыха, процессами адаптации к условиям образовательного процесса и проживания в военизированном ВУЗе.

3. В 2022 году потребность в немедленном выкуривании сигареты после пробуждения испытывают 13,75 % курсантов из числа курильщиков, тогда как в 2011 году данный показатель не превышал 5,0 %, что указывает на необходимость усиления разъяснительной работы, направленной на профилактику табакокурения и отказ от пагубного пристрастия.

4. По сравнению с 2011 годом в 2022 году количество курящих курсантов выпускных курсов снизилось в 1,6 раза, а количество курсантов,

позволяющих курить себя во время болезни – в 2,18 раза, что указывает на эффективность работы по профилактике табакокурения и пропагандированию здорового образа жизни, проводимой в стенах Академии МВД на системной и плановой основе, закономерным результатом которой является повышение уровня самосознания старшекурсников и постепенное формирование у будущих офицеров должного отношения к состоянию собственного здоровья.

5. Обращает на себя внимание, что по сравнению с 2011 годом количество курсантов, которые не могут воздержаться от курения в местах, где это запрещено, в 2022 году снизилось в 1,3 раза, что демонстрирует возросший уровень правосознания обучающихся.

Таким образом, установлены объективные предпосылки для решения задачи по тотальному отказу курсантов Академии МВД от табакокурения: за 11 лет количество курильщиков снизилось с 46,0 % до 28,88 %. Необходимо подчеркнуть неопределимое влияние на самосознание и формирование характера будущего офицера личного примера руководства Академии МВД, профессорско-преподавательского состава и сотрудников учебно-строевых подразделений.

Однако не стоит забывать о том, что, по мнению ряда специалистов в данной области, в современном мире снижение уровня табакокурения в определенной степени может быть обусловлено распространением электронных устройств для нагревания табака, вейпов, что может быть перспективной темой дальнейших научных исследований.

### Литература

1. *Всемирный день без табака – 2021: пора отказаться от табака* // Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: <https://www.euro.who.int/ru/media-centre/events/events/2021/05/world-no-tobacco-day-2021-commit-to-quit>. – Дата доступа: 19.04.2022.

2. *Кашинский, М. Ю.* Распространенность табакокурения среди курсантов Академии МВД Республики Беларусь и пути его преодоления / М. Ю. Кашинский, А. О. Гусенцов, М. В. Шекунова // Актуальные проблемы здорового образа жизни в современных условиях : тез. докл. Респ. науч.

практ. конф. (Минск, 27 мая 2011 г.) / М-во внутр. дел Респ. Беларусь, учреждение образования «Акад. М-ва внутр. дел Респ. Беларусь»; редкол.: М. Ю. Кашинский (отв. ред.) [и др.]. – Минск: Акад. МВД, 2011. – с. 46–49.

3. *Курение как социальная проблема* // Министерство здравоохранения Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/dlya-beloruskikh-grazhdan/profilaktika-zabolevaniy/profilaktika-tabakokurenija/kurenje-kak-sotsialnaya-problema.php>. – Дата доступа: 30.05.2022.

4. *Табак* // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. – Дата доступа: 30.05.2022.

5. *ВОЗ: количество курящих мужчин в Беларуси снизилось на 5 %* // Белорусское телеграфное агентство [Электронный ресурс]. – 2022. – Режим доступа: <http://minzdrav.gov.by/dlya-beloruskikh-grazhdan/profilaktika-zabolevaniy/profilaktika-tabakokurenija/kurenje-kak-sotsialnaya-problema.php>. – Дата доступа: 08.06.2022.

### References

1. *Vsemirnyj den' bez tabaka – 2021: obyazatel'stvo brosit' kurit'* // Vsemirnaya orga-nizaciya zdavoohraneniya. Evropejskoe regional'noe byuro [Electronic resource]. – 2021. – Access of mode: <https://www.who.int/europe/news-room/events/item/2021/05/31/default-calendar/world-no-tobacco-day-2021-commit-to-quit>. – Access of date: 19.04.2022.

2. *Kashinskij, M. Yu.* Rasprostranennost' tabakokurenija sredi kursantov Akademii MVD Respubliki Belarus' i puti ego preodoleniya / M. Yu. Kashinskij, A. O. Gusentsov, M. V. Shekunova // Aktual'nye problemy zdorovogo obraza zhizni v sovremennyh usloviyah: tez. dokl. Rosp. nauch.-prakt. konf. (Minsk, 27 maya 2011 g.) / M-vo vnutr. del Resp. Belarus', uchrezhdenie obrazovaniya «Akad. M-va vnutr. del Resp. Belarus'»; redkol.: M. Yu. Kashinskij (otv. red.) [et al.]. – Minsk: Akad. MVD, 2011. – S. 46–49.

3. *Kurenje kak social'naya problema* // Ministerstvo zdavoohraneniya Respubliki Belarus' [Electronic resource]. – 2022. – Access of mode: <http://minzdrav.gov.by/dlya-beloruskikh-grazhdan/profilaktika-zabolevaniy/profilaktika-tabakokurenija/kurenje-kak-sotsialnaya-problema.php>. – Access of date: 30.05.2022.

4. *Tabak* // Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya [Electronic resource]. – 2022. – Access of mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>. – Access of date: 30.05.2022.

5. *VOZ: kolichestvo kuryashchih muzhchin v Belarusi snizilos' na 5 %* // Belorusskoe telegrafnoe agentstvo [Electronic resource]. – 2022. – Access of mode: <https://www.belta.by/society/view/voz-kolichestvo-kurjaschih-muzhchin-v-belarusi-snizilos-na-5-504-869-2022>. – Access of date: 08.06.2022.

Поступила 20.06.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.53>

В. В. Давыдов<sup>1</sup>, С. В. Жаворонок<sup>1</sup>, И. С. Задора<sup>1</sup>, Л. В. Новак<sup>2</sup>,  
Ф. Н. Карпенко<sup>2</sup>, О. В. Левандовская<sup>3</sup>, А. М. Кудрявцева<sup>1</sup>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА E В КРОВИ БЕЛОРУССКИХ ДОНОРОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>

ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии  
и медицинских биотехнологий»<sup>2</sup>

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии  
и гематологии»<sup>3</sup>

В условиях неуклонного роста числа зарегистрированных случаев передачи вируса гепатита E (ВГЕ) при переливании крови, необходимость скрининга донаций на ВГЕ приобретает все большее значение. Целью настоящего исследования явилось выявление маркеров гепатита E – иммуноглобулинов класса G и M, в крови белорусских доноров. Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови, полученные от 452 доноров, осуществлявших донации крови в г. Минске в период с 2020 по 2022 гг. В сыворотке крови, полученной от доноров, определяли наличие антител против ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа при помощи диагностических наборов производства НПО «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (РФ). В результате проведенных исследований установлено, что анти-ВГЕ IgG обнаружены в 5,75 % образцов, а анти-ВГЕ IgM содержало 1,77 % исследованных сывороток. В группе АлАТ положительных доноров анти-ВГЕ IgG были выявлены в 6,8 % случаев и 2,27 % сывороток содержали анти-ВГЕ IgM. Статистически значимых различий серопревалентности анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM в зависимости от пола не выявлено. В систему инфекционной безопасности донорской крови в Республике Беларусь необходимо внедрение скрининга на ВГЕ. Иммунокомпроментированные пациенты и беременные должны получать только ВГЕ-отрицательные продукты донорской крови.

**Ключевые слова:** вирус гепатита E, гемотрансфузионная передача вируса, маркеры ВГЕ в крови доноров.

V. V. Davydov, S. V. Zhavoronok, I. S. Zadora, L. V. Novak,  
F. N. Karpenko, O. V. Levandovskaya, A. M. Kudryavtseva

## PREVALENCE OF ANTIBODIES TO THE HEPATITIS E VIRUS IN THE BLOOD OF BELARUSIAN DONORS

The number of reported cases of transmission of hepatitis E virus (HEV) through blood transfusion is constantly increasing, making it necessary to screen donations for HEV. The aim of this study was to identify markers of hepatitis E - immunoglobulins G and M, in the blood of Belarusian donors. The material for the study was blood serum samples obtained from 452 donors who donated blood in Minsk in the period from 2020 to 2022. IgM and IgG against HEV in blood serum were determined by enzyme immunoassay using diagnostic kits manufactured by NPO Diagnostic Systems and Vector-Best (RF). Anti-HEV IgG was found in 5.75 % of the samples, and anti-HEV IgM contained 1.77 % of the studied sera. In the ALT group of positive donors, anti-HEV IgG were detected in 6.8 % of cases and 2.27 % of sera contained anti-HEV IgM. There were no statistically significant differences in the seroprevalence of anti-HEV IgG and anti-HEV IgM depending on sex. Screening for HEV should be introduced into

*the system of infectious safety of donor blood in the Republic of Belarus. Immunocompromised patients and pregnant women should receive only HEV-negative donated blood products.*

**Key words:** *Hepatitis E virus, blood transfusion transmission of the virus, HEV markers in the blood of donors.*

Вирус гепатита E (ВГЕ) (*Paslahepevirus bayani*), названный в честь первооткрывателя вируса, советского вирусолога М. С. Балаяна, относится к семейству *Hepeviridae*, рода *Paslahepevirus*. Префикс «*Pasla*» является аббревиатурой и происходит от первых букв латинских названий таксонов известных хозяев вируса: *Primates, Artiodactyla, Scandentia, Lagomorpha*. Это РНК-содержащий вирус, вызывающий острый вирусный гепатит у человека. Известно, что пять генотипов ВГЕ из семи известных могут инфицировать человека. Генотипы 1 и 2 имеют фекально-оральный механизм передачи и вызывают крупные вспышки заболеваний в развивающихся странах. Генотипы 3 и 4 вызывают зоонозные инфекции, передающиеся человеку от зараженных животных, таких как свиньи, олени и дикие кабаны. Передача обычно происходит при употреблении в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свинины. Генотип 7 был идентифицирован в основном у верблюдов, а также у пациентов с ослабленным иммунитетом после трансплантации. В странах Европы наиболее часто гепатит E (ГЕ) вызывается 3-м генотипом вируса.

Клинические признаки острого ГЕ включают тошноту, рвоту, недомогание, потерю аппетита и желтуху, но также могут развиваться неврологические осложнения такие как, синдром Гийена-Барре, воспалительная полирадикулопатия, двусторонний плечевой неврит, энцефалит, проксимальная миопатия и неркотизирующий миозит. Большинство случаев заболевания проходит без лечения, но в отдельных случаях может осложняться в опасный для жизни молниеносный гепатит, особенно у беременных женщин, инфицированных 1 или 2 генотипом, или у пациентов с ослабленным иммунитетом, инфицированных генотипом 3. Избирательное поражение беременных, вероятно связано с возможностью репликации ВГЕ в первичных стромальных клетках эндометрия. Инфекция ВГЕ может также перерасти в хроническую форму у лиц с ослабленным иммунитетом, при этом вирус ВГЕ, продолжающаяся более 6 месяцев, может прогрессировать до цирроза печени. Это в первую очередь наблюдалось у реципиентов паренхиматозных органов, но также

и у других лиц с ослабленным иммунитетом, получавших компоненты крови.

В последнее время во всем мире наблюдается неуклонный рост числа зарегистрированных случаев передачи ВГЕ при переливании крови. Из-за растущей тенденции серологической распространенности ВГЕ среди населения и того факта, что инфекция ВГЕ может вызывать серьезные клинические последствия у тех пациентов, которые больше всего нуждаются в переливании донорской крови, необходимость скрининга донаций на ВГЕ приобретает все большее значение. С момента первого сообщения о гемотрансфузионном заражении ВГЕ (ГТ-ВГЕ) в 2004 г. последовательно регистрировались новые случаи в Японии, Франции, Великобритании, Германии и Испании. ГТ-ВГЕ инфекция, развивающаяся у людей в развитых странах, чаще всего бессимптомна и поэтому в большинстве случаев игнорируется.

Учитывая растущую тенденцию серологической распространенности ВГЕ среди населения в целом и, соответственно, потенциальных доноров крови, а также тот факт, что инфекция ГТ-ВГЕ может вызывать серьезные клинические последствия, внимание общественного здравоохранения к проблеме ГТ-ВГЕ постепенно возрастает. В отличие от других вирусных патогенов в большинстве стран при сдаче крови в обычном порядке скрининг на ВГЕ не проводится. Однако во всем мире было проведено много исследований по поиску маркеров инфекции ВГЕ в образцах сыворотки от доноров крови, чтобы оценить риск ГТ-ВГЕ инфекции. Донорскую кровь исследовали на наличие анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ. Показатели встречаемости анти-ВГЕ IgG среди доноров крови в Европе достигали высоких значений – 43,5 % в Польше [1], 31,0 % в Нидерландах [2]. Встречаемость анти-ВГЕ IgM среди доноров с повышенным уровнем АлАт по данным исследования, проведенного в Германии, составляла 8,08 % [3]. Исследование, проведенное в Италии, выявило высокую встречаемость РНК ВГЕ в донорской крови, составляющее 0,6 % [4].

В соответствии с нормативно-правовыми актами Республики Беларусь в целях обеспечения инфекционной безопасности крови и ее компонен-

тов проводится исследование донорской крови для определения активности аланинаминотрансферазы (АлАт), являющегося маркером поражения печени, и на наличие маркеров вирусного гепатита В и вирусного гепатита С. Выявление маркеров гепатита Е в крови белорусских доноров не проводится.

**Целью настоящего исследования** явилось выявление маркеров гепатита Е – иммуноглобулинов класса G и M, в крови белорусских доноров.

### Материалы и методы

Материалом для исследования явились образцы сыворотки крови, полученные от 452 доноров, осуществлявших донации крови в г. Минске в период с 2020 по 2022 гг. Средний возраст исследуемой когорты Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ) составлял 37,0 (29,0–44,5) лет. Женщины в исследуемой когорте составляли 44,69 %, мужчины – 55,31 %. В исследовании участвовало две категории лиц. Одна из них включала доноров ( $n = 99$ ), имеющих содержание в крови специфичного для повреждения печени гепатотропного фермента аланинаминотрансферазы в пределах клинической нормы (менее 53 МЕ/л). В другую группу исследования ( $n = 353$ ) были включены доноры, имеющие повышенное содержание АлАт.

В сыворотке крови определяли наличие антител против ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи коммерческих ИФА-диагностических наборов производства НПО «Диагностические системы» и «Вектор-Бест» (РФ) согласно инструкции производителей.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистического анализа данных «Statistica for Windows 12.0» («StatSoft Inc.», Талса, США). Количественные переменные представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Количественные данные проверяли на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка W). При несоответствии последнему использовались методы непараметрической статистики. Для качественных переменных определяли абсолютную частоту ( $n$ ), относительную частоту – долю (%) от общего числа случаев в исследуемой группе и 95 % доверительный интервал (% ДИ). Значимость различий долей устанавливали по критерию  $\chi^2$  (если исследуемая группа более 20 и ожидаемое число образцов с изучаемым признаком не менее 5, либо

группа более 40 исследуемых),  $\chi^2$  с поправкой Йетса (когда ожидаемое число образцов с изучаемым признаком менее 10, но более 5) и с применением точного теста Фишера (если любые из вышеуказанных условий не соблюдены). Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что в 26 из 452 сывороток крови, полученных от доноров обеих изучаемых групп, обнаружены анти-ВГЕ IgG, что составило 5,75 % (95 % ДИ 3,76–8,43). Встречаемость анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови женщин составила 12 из 202 (5,94 %; 95 % ДИ 2,68–9,20), что незначительно больше, чем в группе мужчин, у которых анти-ВГЕ IgG были выявлены в 14 образцах из 250, что составляет 5,6 % (95 % ДИ 2,75–8,45) (рисунок 1, а). Статистически значимых различий между показателями встречаемости IgG у доноров разного пола не выявлено ( $\chi^2 = 0,2$ ,  $p = 0,8871$ ).

В группе АлАт положительных доноров анти-ВГЕ IgG были выявлены в 24 из 353 образцов, что составляет 6,8 % (95 % ДИ 4,17–9,42), что существенно выше ( $\Phi = 0,00623$ ,  $p = 0,06$ ) показателя у доноров, имеющих нормальный уровень АлАт, у которых встречаемость анти-ВГЕ IgG составляет 2/99 или 2,02 % (95 % ДИ –0,75–4,79). Однако данное превышение показателя в «АлАт+» группе доноров не носит статистически достоверного характера (рисунок 1, b). В группе «АлАт–» женщин анти-ВГЕ IgG выявлены не были. В группе мужчин, не имеющих повышенного содержания АлАт, из 51 образца антитела были обнаружены только в 2, что составляет 3,92 % (95 % ДИ –1,41–9,25). В группе женщин с повышенным содержанием аланинаминотрансферазы анти-ВГЕ IgG были обнаружены в 12 образцах из 154 исследованных, что составляет 7,79 % (95 % ДИ 3,56–12,03). У доноров мужского пола, в крови которых было обнаружено повышенное содержание АлАт, анти-ВГЕ IgG были выявлены с частотой 12/199 (рисунок 2), что составляет 6,03 % (95 % ДИ 2,72–9,34). Отличие частоты встречаемости в группах доноров разного пола не носило статистически достоверного характера ( $\chi^2 = 0,34$ ,  $p = 0,559$ ).

При исследовании сыворотки крови доноров на наличие иммуноглобулинов класса M установлено, что анти-ВГЕ IgM были обнаружены в 8 образцах из 452, что составляет 1,77 % (95 % ДИ 0,9–3,45). Встречаемость анти-ВГЕ IgM в сыворотке крови

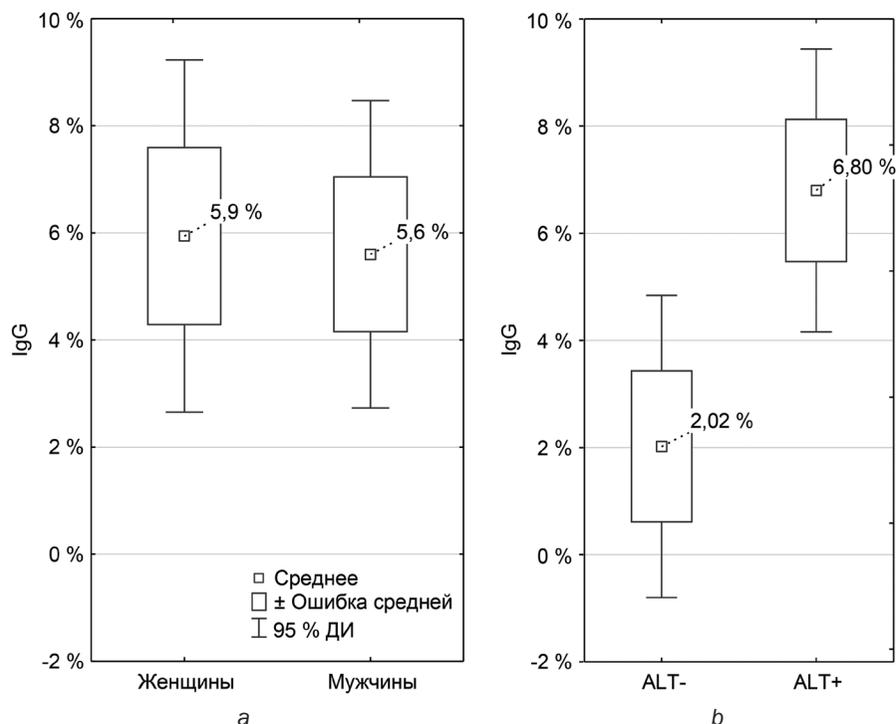


Рисунок 1. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgG в исследуемых группах в зависимости от:  
 а – от пола исследуемых, b – от содержания АлАт

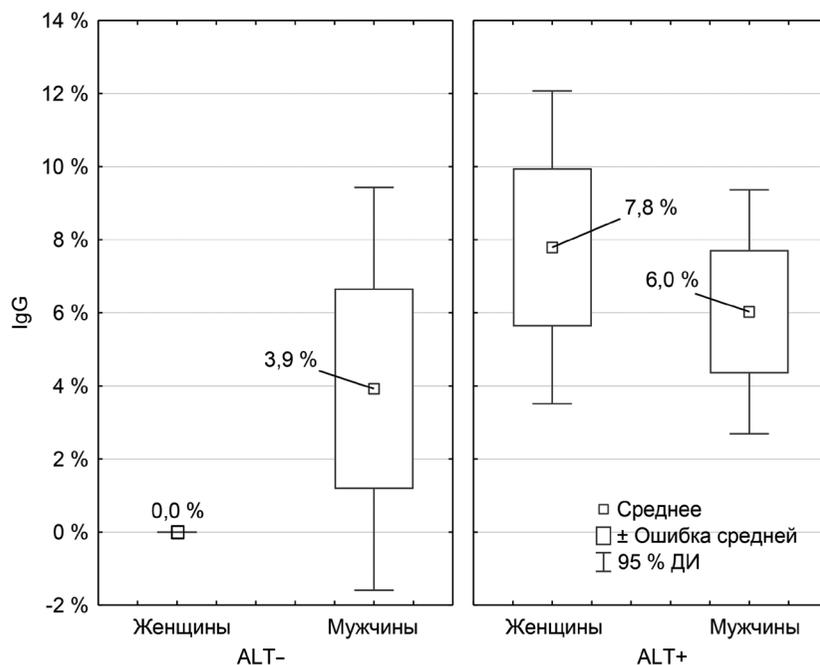


Рисунок 2. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgG в исследуемых группах в зависимости от пола исследуемых и содержания АлАт

женщин составила 5 из 202 (2,48 %; 95 % ДИ 1,06–5,66), что незначительно больше, чем в группе мужчин, у которых анти-ВГЕ IgM были выявлены в 3 образцах из 250, что составляет 1,2 % (95 % ДИ –0,15–2,55) (рисунок 3, а). Статистически значимых различий между показателями встречаемости IgM у доноров разного пола

не выявлено ( $\chi^2 = 0,44, p = 0,507$ ). В группе АлАт отрицательных доноров анти-ВГЕ IgM выявлены не были. В группе АлАт положительных доноров анти-ВГЕ IgM были выявлены в 8 из 353 образцов, что составляет 2,27 % (95 % ДИ 0,71–3,82) (рисунок 3, b). При этом в группе женщин с повышенным содержанием аланинаминотрансферазы

анти-ВГЕ IgM были обнаружены в 5 образцах из 154 исследованных, что составляет 3,25 % (95 % ДИ 0,45–6,05). У доноров мужского пола, в крови которых было обнаружено повышенное содержание АлАт, анти-ВГЕ IgM были выявлены с частотой 3/199 (рисунок 4), что составляет

1,51 % (95 % ДИ –0,19–3,2). Более низкое значение частоты встречаемости анти-ВГЕ IgM в группе доноров-мужчин не носили статистически достоверного характера ( $\chi^2 = 0,53, p = 0,4664$ ).

Проведенные исследования показали, что образцы крови, полученные от доноров в Республике

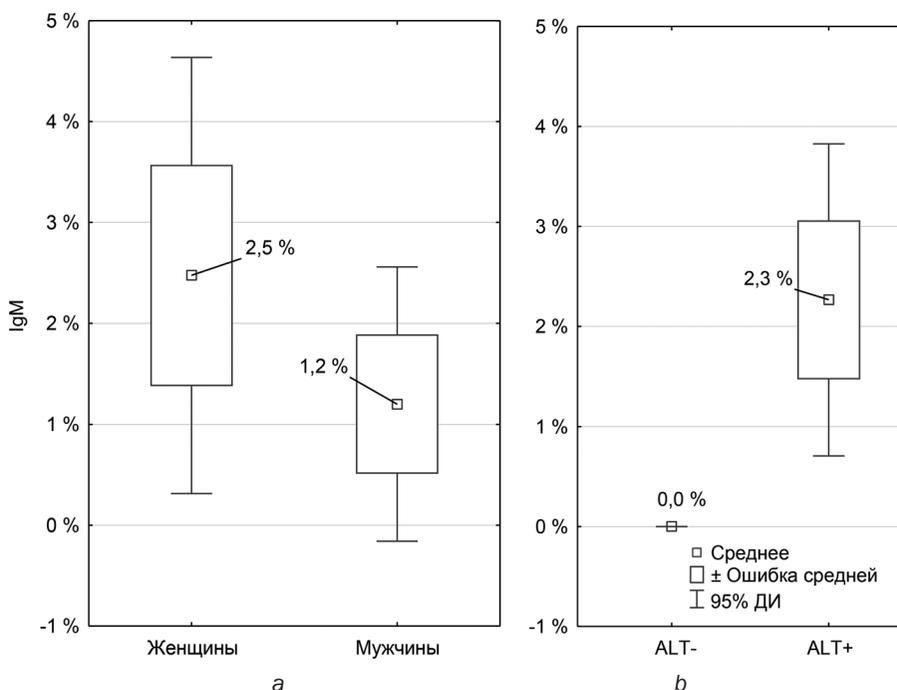


Рисунок 3. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgM в исследуемых группах в зависимости от: а – от пола исследуемых, b – от содержания АлАт

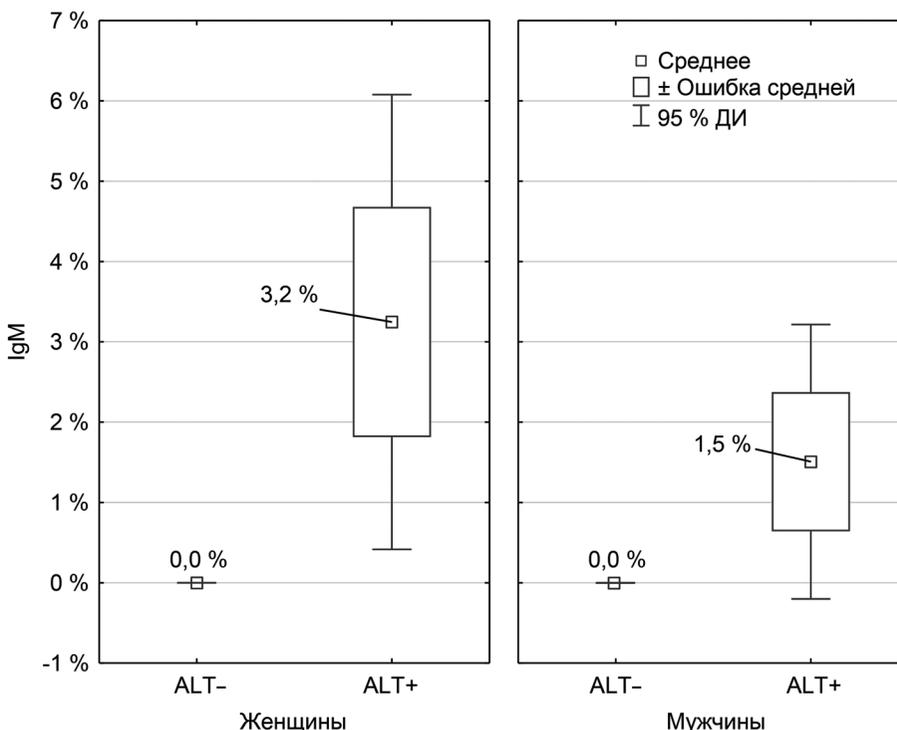


Рисунок 4. Частота встречаемости анти-ВГЕ IgM в исследуемых группах в зависимости от пола исследуемых и содержания АлАт

Беларусь, содержат антитела к вирусу гепатита E. Средняя встречаемость во всех изученных группах доноров для анти-ВГЕ IgG составила 5,75 %, а для анти-ВГЕ IgM – 1,77 %. Полученные нами результаты серопревалентности анти-ВГЕ, в целом, сопоставимы с данными европейских исследователей. Показатели встречаемости анти-ВГЕ IgG полученные в исследованиях, проведенных в странах Западной Европы, не имеют статистически достоверных различий с показателем серопревалентности белорусских доноров. В Ирландии – 5,3 % (95 % ДИ 4,0–6,8) ( $\chi^2 = 0,34$ ,  $p = 0,5605$ ) [5], Италии – 6,8 % (95 % ДИ 5,1–8,8) ( $\chi^2 = 0,5$ ,  $p = 0,4789$ ) [6], Швейцарии – 4,9 % (95 % ДИ 3,1–6,7) ( $\chi^2 = 0,35$ ,  $p = 0,553$ ) [7], Великобритании – 4,7 % (95 % ДИ 3,6–5,8) ( $\chi^2 = 0,86$ ,  $p = 0,3574$ ) [8].

Наличие в крови доноров иммуноглобулинов класса G, являющихся анамнестическими антителами, сохраняющимися в организме человека в течение десятков лет, после перенесенного заболевания, не представляет опасности для реципиента. В то же время, в литературе имеются данные о клинических случаях гепатита E, при которых в крови выявлялись анти-ВГЕ IgG одновременно с РНК вируса. Особенно значимым является установленный факт наличия в крови белорусских доноров анти-ВГЕ IgM, что свидетельствует о сдаче крови в острой фазе ВГЕ-инфекции и возможности передачи вируса реципиенту при переливании данной порции крови. В то же время, имеется ряд исследований в которых показано, что ни уровень АлАт, ни содержание анти-ВГЕ IgM не коррелируют с наличием РНК ВГЕ [9].

Тяжелые последствия ВГЕ у иммунокомпроментированных пациентов не позволяют игнорировать риск ГТ-ВГЕ. Хотя политика применения скрининга ВГЕ в продуктах крови различается в разных странах, большинство стран Западной Европе в той или иной форме такой скрининг осуществляют. Различие подходов заключается в том, какой лабораторный анализ необходимо использовать, каких доноров подвергать скринингу (универсальный или селективный), и какие типы компонентов крови следует оценивать. Различные подходы к скринингу донорской крови для предотвращения ГТ-ВГЕ отличаются эффективностью и экономическими затратами. Наиболее оптимальным подходом в Республике Беларусь, по нашему мнению, является выборочный

серологический скрининг на анти-ВГЕ IgM в образцах с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы. Другой более дорогостоящий вариант скрининга может предполагать тотальный мониторинг всей донорской крови на РНК ВГЕ в мини-пулах по 24 образца, которое может позволить снизить риск передачи ВГЕ до 90 %. Также следует предусмотреть целевой скрининг компонентов крови, которые будут поставляться реципиентам трансплантата, пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями, хроническими заболеваниями печени и беременным, поскольку эти лица подвержены наиболее высокому риску развития фульминантного гепатита, острого гепатита при хронической печеночной недостаточности или хронического гепатита.

### Выводы

1. В крови белорусских доноров выявлены маркеры ВГЕ, которые обуславливают потенциальные риски ГТ-ВГЕ инфекции у реципиентов донорской крови и ее компонентов.
2. В систему инфекционной безопасности донорской крови в Республике Беларусь необходимо внедрение скрининга на ВГЕ.
3. Иммунокомпроментированные пациенты и беременные должны получать только ВГЕ-отрицательные продукты донорской крови.
4. Необходимы дальнейшие исследования для определения частоты передачи ГТ-ВГЕ инфекции, ее клинических особенностей, исходов и прогноза.

### Литература

1. *Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland* / P. Grabarczyk [et al.] // *Transfusion*. – 2018. – Vol. 58, № 5. – P. 1245–1253.
2. *Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors* / S. H. Mooij [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 173.
3. *Novel Approach for Detection of Hepatitis E Virus Infection in German Blood Donors* / T. Vollmer [et al.] // *J Clin Microbiol*. – 2012. – Т. 50, № 8. – С. 2708–2713.
4. *High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014* / C. Lucarelli [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2016. – Vol. 21, № 30. – P. 30299.
5. *Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population* / J. O’Riordan [et al.] // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56, № 11. – P. 2868–2876.
6. *Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated*

transfusion risk / M. Spreafico [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 858–861.

7. *Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland* / A. Kaufmann [et al.] // PLOS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e21150.

8. *Hepatitis E virus in Scottish blood donors* / A. Cleland [et al.] // Vox Sanguinis. – 2013. – Vol. 105, № 4. – P. 283–289.

9. *Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening* / A. Rivero-Juarez [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 603–608.

### References

1. *Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland* / P. Grabarczyk [et al.] // Transfusion. – 2018. – Vol. 58, № 5. – P. 1245–1253.

2. *Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors* / S. H. Mooij [et al.] // BMC Infect Dis. – 2018. – T. 18, № 1. – S. 173.

3. *Novel Approach for Detection of Hepatitis E Virus Infection in German Blood Donors* / T. Vollmer [et al.] // J Clin Microbiol. – 2012. – T. 50, № 8. – S. 2708–2713.

4. *High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014* / C. Lucarelli [et al.] // Eurosurveillance. – 2016. – Vol. 21, № 30. – P. 30299.

5. *Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population* / J. O’Riordan [et al.] // Transfusion. – 2016. – Vol. 56, № 11. – P. 2868–2876.

6. *Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk* / M. Spreafico [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2020. – Vol. 27, № 8. – P. 858–861.

7. *Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland* / A. Kaufmann [et al.] // PLOS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 6. – P. e21150.

8. *Hepatitis E virus in Scottish blood donors* / A. Cleland [et al.] // Vox Sanguinis. – 2013. – Vol. 105, № 4. – P. 283–289.

9. *Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening* / A. Rivero-Juarez [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2019. – Vol. 26, № 5. – P. 603–608.

Поступила 29.06.2022 г.

*А. И. Жабровская, О. А. Емельянова, Н. В. Дудчик*

## АПРОБАЦИЯ МЕТОДОВ ВЫЯВЛЕНИЯ БАКТЕРИЙ ВИДА *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* В ВОЗДУШНОЙ СРЕДЕ ПОМЕЩЕНИЙ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В МОДЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*РУП «Научно-практический центр гигиены», г. Минск,  
Республика Беларусь*

*В данной статье приведены результаты апробации методов выявления бактерий вида *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения в модельном эксперименте в закрытом ламинарном боксе с использованием типовых штаммов микроорганизмов и изолятов, выделенных в ходе мониторинга воздушной среды.*

*Испытания проводились в лаборатории микробиологии республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» в 1 квартал 2021 г. – 2 квартал 2021 г.*

*Установлено, что оптимальный объем отбираемого воздуха для контроля соблюдения гигиенического норматива по содержанию для *Staphylococcus aureus* в 1 м<sup>3</sup> составляет 500 дм<sup>3</sup> на 2 чашки.*

*Данное количество отбираемого воздуха позволило осуществлять подсчет колоний с учетом их морфологии.*

**Ключевые слова:** *воздух, организации здравоохранения, закрытый ламинарный бокс, стафилококк.*

*A. I. Zhabrouskaya, O. A. Emeliyanova, N. V. Dudchik*

## APPROBATION OF METHODS FOR DETECTING BACTERIA OF THE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SPECIES IN THE AIR ENVIRONMENT OF THE PREMISES OF HEALTHCARE ORGANIZATIONS IN A MODEL EXPERIMENT

*This article presents the results of testing methods for detecting bacteria of the *Staphylococcus aureus* species in the air environment of healthcare facilities in a model experiment in a closed laminar flow hood using typical strains of microorganisms and isolates isolated during air monitoring.*

*The tests were carried out in the microbiology laboratory of Republican unitary enterprise “Scientific practical centre of hygiene” in the 1st quarter of 2021 – the 2nd quarter of 2021.*

*It has been established that the optimal volume of air taken to monitor compliance with the hygienic standard for *Staphylococcus aureus* in 1 m<sup>3</sup> is 500 dm<sup>3</sup> per 2 cups.*

*This amount of sampled air will allow the counting of colonies, taking into account their morphology.*

**Key words:** *air, healthcare organizations, closed laminar box, staphylococcus.*

По данным Всемирной организации здравоохранения *Staphylococcus aureus* стоит во главе списка бактерий, которыми наиболее часто заражаются в больницах. Стафилококк является причиной множества заболеваний человека, включая сердечные (эндокардит и перикардит), опорно-двигательного аппарата (остеомиелит и инфекцион-

ный артрит). При поражении слизистых развиваются конъюнктивиты, стоматиты, отиты и энтериты. На коже и в мягких тканях стафилококк способствует появлению фурункулов, карбункулов, пиодермий, абсцессов, флегмон, панарициев и целлюлитов. Инфицирование может также происходить при нарушении обычных правил гигиены. Увеличение ко-

личества заболеваний, в развитии которых принимают участие стафилококки, объясняется уменьшением действия антибактериальных препаратов по отношению к микроорганизмам и изменением свойств возбудителей, ослаблением иммунитета в условиях техногенного прессинга, при этом болезнь нередко принимает затяжное течение [1].

Огромный риск инфицирования стафилококком при использовании внутривенных катетеров и других медицинских устройств, контактирующих с внутренней средой организма. Фактором риска является и искусственная вентиляция легких [2, 3].

Поэтому своевременное обнаружение источников микробного загрязнения, а также контроль микробной контаминации воздуха помещений организаций здравоохранения разных классов чистоты может обеспечить принятие необходимых мер, направленных на предупреждение распространения болезней и является важным компонентом в системе мероприятий профилактики заболеваний человека, вызываемых микроорганизмами [4].

В настоящее время количество колоний *Staphylococcus aureus* в 1 м<sup>3</sup> воздуха в организациях здравоохранения регламентируются гигиеническим нормативом «Допустимые значения санитарно-микробиологических показателей воздушной среды помещений учреждений здравоохранения разных классов чистоты» (утв. постановлением Министерства здравоохранения от 5 июля 2017 г. № 73), а также с 6 июня 2021 г. вступило в силу постановление Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37 «Об утверждении гигиенических нормативов». Для контроля выполнения гигиенических нормативов разработаны методы выявления *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения [5].

**Цель исследования.** Моделирование микробных аэрозолей для апробации методов выявления бактерий вида *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения.

### Материалы и методы

Перед проведением модельного эксперимента пробы воздуха отбирали в помещениях организаций здравоохранения перед началом рабочего дня, а также во время работы в присутствии сотрудников организации здравоохранения и пациентов. Для отбора проб воздуха аспирационным методом использовали пробоотборник воздуха SAS SUPER 100 (PBI International, Италия), 219 отверстий в аспирационной насадке пробо-

отборника, объем отбираемого воздуха составил 250–1000 дм<sup>3</sup>.

При отборе воздуха в объеме 1000 дм<sup>3</sup> на чашках Петри наблюдался обильный рост микроорганизмов, сходных по морфологии со стафилококком. Проведенная видовая идентификация позволила установить, что данные микроорганизмы являлись представителям родов *Staphylococcus*, *Kocuria* и *Micrococcus* обитающие на кожных покровах и слизистых человека. Однако, большое число колоний вызывало затруднение при подсчете их числа, а также не позволяло визуализировать зоны лецитиназной активности, являющиеся одним из дифференциально-диагностических признаков вида *Staphylococcus aureus*.

При отборе 250 дм<sup>3</sup> воздуха эти затруднения не отмечались, однако подобный подход на практике имел ряд недостатков, таких, как повышение расхода питательных сред и лабораторной посуды, увеличение времени отбора. Так как для отбора 1000 дм<sup>3</sup> воздуха требовалось взять 4 пробы по 250 дм<sup>3</sup>, соответствующее число чашек Петри было необходимо поместить в аспиратор. Процедура замены чашки в приборе была связана со снятием крышки аспиратора, обработкой пробоотборника дезинфицирующими средствами и дополнительными манипуляциями для поддержания асептических условий, что продлевало процесс отбора воздуха на 3–5 мин. Таким образом, было установлено, что оптимальный объем отбираемого воздуха для контроля соблюдения гигиенического норматива по содержанию для *Staphylococcus aureus* в 1 м<sup>3</sup> составлял 500 дм<sup>3</sup> на 2 чашки. Данное количество отбираемого воздуха позволяло осуществлять подсчет колоний с учетом их морфологии.

Для получения дополнительной информации о возможности микробиологического загрязнения поверхностей, медицинского оборудования, операционного поля, изделий медицинского назначения бактериями вида *Staphylococcus aureus*, присутствующими в воздухе использовали седиментационный способ. Однако данный способ фактически является качественным, так как полученные с его помощью результаты не могут быть использованы при расчете количества *Staphylococcus aureus* в единице объема воздуха помещения.

Контроль микробной обсемененности воздуха помещений позволил установить количество отбираемых проб воздуха в зависимости от площади помещения: 1 проба воздуха в помещениях до 15 м<sup>2</sup> и не менее 2 проб воздуха в помещениях от 15 м<sup>2</sup>.

В наших исследованиях было использовано 3 селективные питательные среды: Байрд-Паркер агар, желточно-солевой агар и маннит-солевой агар, а также 2 неселективные питательные среды: МПА и ТСА. На среде Байрд-Паркер бактерии вида *Staphylococcus aureus* росли в виде черных блестящих выпуклых колоний диаметром 1–1,5 мм, окруженных прозрачной зоной лецитиназной активности. На желточно-солевом агаре *Staphylococcus aureus* образовывал круглые, слегка возвышающиеся над поверхностью агара колонии с ровными краями диаметром 2–2,5 мм, окрашенные в желтый или белый цвет, окруженные прозрачной зоной лецитиназной активности. На маннит-солевом агаре колонии, окруженные желтыми зонами, свидетельствовали о способности *Staphylococcus aureus* ферментировать маннит.

На недифференцированных средах МПА и ТСА помимо характерных для *Staphylococcus aureus* округлых колоний желтого и белого цвета, отмечался рост схожих по морфологии колоний, принадлежащих к видам микроорганизмов, обитающих на коже человека, таких как *K. rhizophila*, *S. epidermidis*, *M. luteus*. Также наблюдался рост колоний сапрофитных бактерий; ползучих колоний споровых микроорганизмов, плесневых и дрожжевых грибов.

Вышеперечисленное позволило обосновать перечень питательных сред, объемы отбираемого воздуха, а также способы отбора проб воздуха.

В закрытом ламинарном боксе создавали аэрозоль микроорганизмов из суспензии плотностью  $10^3$  КОЕ/мл. Создание мелкодисперсного жидкого микробного аэрозоля проводили путем поэтапного последовательного распыления с помощью небулайзера в течение 1 минуты [6]. Для проведения исследований использовали штаммы *S. aureus* ATCC 6538, изолят *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019 и смесь штаммов, выделенных в ходе мониторинга воздушной среды помещений организаций здравоохранения.

Для приготовления смеси штаммов использовали суточные культуры микроорганизмов. Штаммы отсеивали на мясопептонный агар с 0,1 % глюкозы и 0,2 % дрожжевого экстракта и инкубировали в термостате при  $37 \pm 1$  °C в течение 18–24 часов. Для получения смеси штаммов в 100 мл фосфатно-буферного раствора вносили суспензию монокультур в равных долях (по 0,1 мл) и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. Конечная концентрация микроорганизмов в суспензии составляла  $10^3$  КОЕ/мл.

В модельном эксперименте проводили отбор проб воздуха в количестве 500 дм<sup>3</sup> при помощи пробоотборника воздуха SAS SUPER 100 (PBI International, Италия) на поверхность Байрд-Паркер агара, желточно-солевого агара и маннит-солевого агара.

Перед каждым отбором воздуха аспиратор обрабатывали спиртом и устанавливали подготовленную чашку Петри со средой, прибор закрывали, не допуская соприкосновения снимаемой с чашки крышки прибора со средой.

После отбора пробы воздуха пробоотборник открывали, быстро снимали чашку Петри и закрывали крышкой от данной чашки. Чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре ( $37 \pm 1$ ) °C. Результаты учитывали в два этапа. Первый этап проводили через 48 ч с начала инкубации. Если подсчет вызывал затруднение из-за слабовыраженного роста колоний, то термостатирование продлевали еще на 24 ч.

### Результаты и обсуждение

Испытания в закрытом ламинарном боксе показали, что при объеме отбираемого воздуха 500 дм<sup>3</sup> между двумя операторами получилась высокая сходимость результатов.

Перерасчет количества выросших колоний на каждой чашке Петри в количество микроорганизмов в отобранном объеме воздуха осуществляют с использованием таблицы коррекции подсчета колоний, приведенной в руководстве пользователя к пробоотборнику воздуха.

Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха приведены в таблицах 1–12.

На агаризованной среде Байрд-Паркер бактерии вида *Staphylococcus aureus* росли в виде черных блестящих выпуклых колоний диаметром 1–1,5 мм, окруженных прозрачной зоной лецитиназной активности.

На желточно-солевом агаре бактерии вида *Staphylococcus aureus* образовали круглые, слегка возвышающиеся над поверхностью агара колонии с ровными краями диаметром 2–2,5 мм, окрашенные в желтый или белый цвет, окруженные прозрачной зоной лецитиназной активности.

На маннит-солевом агаре колонии, окруженные желтыми зонами, свидетельствовали о способности *Staphylococcus aureus* ферментировать маннит.

После инкубации чашек Петри с селективной средой Байрд-Паркер агар, на которые распылялся

Таблица 1. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	114	160	122	178
№ 2	112	156	118	169
№ 3	109	150	110	152
№ 4	109	150	126	187
№ 5	126	187	98	130
№ 6	97	128	118	169
№ 7	123	180	130	196
№ 8	125	185	114	160
№ 9	112	156	122	178
№ 10	107	146	98	130

Таблица 2. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	92	119	109	150
№ 2	89	114	93	121
№ 3	100	133	98	130
№ 4	89	114	79	98
№ 5	95	124	80	99
№ 6	84	106	90	116
№ 7	90	116	95	124
№ 8	89	114	76	93
№ 9	93	121	104	141
№ 10	86	109	72	87

Таблица 3. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	102	137	92	119
№ 2	100	133	94	122
№ 3	98	130	102	137
№ 4	95	124	92	119
№ 5	97	128	106	144
№ 6	93	121	90	116
№ 7	99	131	105	142
№ 8	106	144	103	139
№ 9	99	131	96	126
№ 10	104	141	91	117

аэрозоль, содержащий смесь штаммов микроорганизмов наблюдался рост разных по морфологии колоний. На чашках Петри выявлялись черные, блестящие, выпуклые колонии в диаметре 1–5 мм, с узкими белыми краями, окруженные прозрачной зоной лецитиназной активности

шириной 2–5 мм, также черные, блестящие колонии неправильной формы и очень мелкие, серые колонии, без прозрачной зоны.

Для подтверждения *Staphylococcus aureus* делали мазки и окрашивали по Граму. Стафилококки по Граму окрашивались положительно и имели

Таблица 4. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	104	141	102	137
№ 2	99	131	108	148
№ 3	106	144	97	128
№ 4	101	135	99	131
№ 5	107	146	105	142
№ 6	98	130	102	137
№ 7	98	130	110	152
№ 8	109	150	99	131
№ 9	97	128	106	144
№ 10	104	141	102	137

Таблица 5. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	99	131	89	114
№ 2	101	135	86	109
№ 3	98	130	98	130
№ 4	107	146	107	146
№ 5	87	110	99	131
№ 6	105	142	102	137
№ 7	110	152	97	128
№ 8	105	142	105	142
№ 9	98	130	98	130
№ 10	103	139	107	146

Таблица 6. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019

Номер отбора	Оператор А		Оператор В	
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество колоний с учетом перерасчета по Таблице коррекции подсчета колоний (КОЕ)
№ 1	98	130	100	133
№ 2	102	137	95	124
№ 3	87	110	105	142
№ 4	105	142	97	128
№ 5	100	133	104	141
№ 6	87	110	109	150
№ 7	102	137	98	130
№ 8	97	128	102	137
№ 9	102	137	107	146
№ 10	106	144	98	130

шарообразную форму, располагались в виде скоплений, напоминающих гроздь винограда. Выделенную чистую культуру исследовали на наличие фермента плазмокоагулазы, а также пересевали на среду Гисса с маннитом или мальтозой,

разлитую высоким столбиком (посев производили уколом петли). Рост стафилококка на среде Гисса с маннитом или мальтозой сопровождался ферментацией или окислением углевода, а также изменением цвета среды.

**Таблица 7. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор А	Оператор В
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	114 (31 с лецит. акт.)	98 (19 с лецит. акт.)
№ 2	98 (25 с лецит. акт.)	116 (38 с лецит. акт.)
№ 3	120 (42 с лецит. акт.)	112 (45 с лецит. акт.)
№ 4	124 (39 с лецит. акт.)	109 (40 с лецит. акт.)
№ 5	118 (27 с лецит. акт.)	111 (41 с лецит. акт.)
№ 6	112 (35 с лецит. акт.)	90 (29 с лецит. акт.)
№ 7	96 (25 с лецит. акт.)	113 (45 с лецит. акт.)
№ 8	116 (39 с лецит. акт.)	106 (45 с лецит. акт.)
№ 9	123 (48 с лецит. акт.)	114 (52 с лецит. акт.)
№ 10	115 (47 с лецит. акт.)	118 (39 с лецит. акт.)

**Таблица 8. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538, *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор А	Оператор В
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	99 (27 с лецит. акт.)	107 (36 с лецит. акт.)
№ 2	98 (23 с лецит. акт.)	102 (30 с лецит. акт.)
№ 3	102 (39 с лецит. акт.)	89 (19 с лецит. акт.)
№ 4	110 (35 с лецит. акт.)	100 (32 с лецит. акт.)
№ 5	116 (29 с лецит. акт.)	111 (38 с лецит. акт.)
№ 6	98 (24 с лецит. акт.)	110 (31 с лецит. акт.)
№ 7	96 (20 с лецит. акт.)	103 (36 с лецит. акт.)
№ 8	106 (31 с лецит. акт.)	96 (25 с лецит. акт.)
№ 9	103 (34 с лецит. акт.)	94 (24 с лецит. акт.)
№ 10	108 (42 с лецит. акт.)	102 (29 с лецит. акт.)

**Таблица 9. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор А	Оператор В
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	89 (19 с лецит. акт.)	95 (17 с лецит. акт.)
№ 2	94 (25 с лецит. акт.)	100 (28 с лецит. акт.)
№ 3	102 (39 с лецит. акт.)	99 (30 с лецит. акт.)
№ 4	113 (36 с лецит. акт.)	109 (39 с лецит. акт.)
№ 5	108 (27 с лецит. акт.)	97 (32 с лецит. акт.)
№ 6	102 (34 с лецит. акт.)	92 (21 с лецит. акт.)
№ 7	92 (19 с лецит. акт.)	103 (31 с лецит. акт.)
№ 8	110 (37 с лецит. акт.)	116 (45 с лецит. акт.)
№ 9	103 (39 с лецит. акт.)	104 (37 с лецит. акт.)
№ 10	105 (44 с лецит. акт.)	98 (27 с лецит. акт.)

**Таблица 10. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538, *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор А	Оператор В
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	89 (25 с лецит. акт.)	109 (33 с лецит. акт.)
№ 2	98 (21 с лецит. акт.)	117 (42 с лецит. акт.)
№ 3	105 (32 с лецит. акт.)	88 (20 с лецит. акт.)
№ 4	111 (37 с лецит. акт.)	110 (29 с лецит. акт.)
№ 5	106 (30 с лецит. акт.)	99 (35 с лецит. акт.)
№ 6	98 (22 с лецит. акт.)	104 (21 с лецит. акт.)
№ 7	100 (38 с лецит. акт.)	97 (26 с лецит. акт.)
№ 8	97 (19 с лецит. акт.)	107 (39 с лецит. акт.)
№ 9	102 (34 с лецит. акт.)	95 (27 с лецит. акт.)
№ 10	118 (43 с лецит. акт.)	99 (34 с лецит. акт.)

**Таблица 11. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. aureus* ЦГЛМ-1-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор А	Оператор В
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	97 (23 с лецит. акт.)	110 (35 с лецит. акт.)
№ 2	104 (33 с лецит. акт.)	105 (28 с лецит. акт.)
№ 3	96 (29 с лецит. акт.)	102 (33 с лецит. акт.)
№ 4	103 (36 с лецит. акт.)	99 (20 с лецит. акт.)
№ 5	107 (40 с лецит. акт.)	104 (30 с лецит. акт.)
№ 6	97 (23 с лецит. акт.)	89 (17 с лецит. акт.)
№ 7	106 (28 с лецит. акт.)	98 (21 с лецит. акт.)
№ 8	100 (31 с лецит. акт.)	106 (35 с лецит. акт.)
№ 9	113 (39 с лецит. акт.)	102 (30 с лецит. акт.)
№ 10	98 (34 с лецит. акт.)	100 (35 с лецит. акт.)

**Таблица 12. Результаты модельного эксперимента в ламинарном боксе при отборе 500 дм<sup>3</sup> воздуха, содержащего микроорганизмы *S. aureus* ATCC 6538, *K. rhizophila* ЦГЛМ-2-2019, *S. epidermidis* ЦГЛМ-15-2019**

Номер отбора	Оператор В	Оператор А
	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)	количество микроорганизмов в 500 дм <sup>3</sup> воздуха (КОЕ)
№ 1	121 (43 с лецит. акт.)	103 (39 с лецит. акт.)
№ 2	107 (32 с лецит. акт.)	98 (27 с лецит. акт.)
№ 3	98 (24 с лецит. акт.)	106 (37 с лецит. акт.)
№ 4	109 (37 с лецит. акт.)	111 (35 с лецит. акт.)
№ 5	102 (36 с лецит. акт.)	97 (24 с лецит. акт.)
№ 6	108 (31 с лецит. акт.)	100 (21 с лецит. акт.)
№ 7	97 (29 с лецит. акт.)	103 (38 с лецит. акт.)
№ 8	109 (39 с лецит. акт.)	99 (29 с лецит. акт.)
№ 9	99 (29 с лецит. акт.)	109 (36 с лецит. акт.)
№ 10	100 (32 с лецит. акт.)	108 (37 с лецит. акт.)

Исследования смешанных аэрозолей проводили также на желточно-солевом агаре. Наблюдался рост разных по морфологии колоний.

Для подтверждения *Staphylococcus aureus* на желточно-солевом агаре делали мазки и окрашивали по Граму. Колонии окрашивались положительно и имели шарообразную форму, располагались в виде скоплений, напоминающих гроздь винограда. Бактерии вида *Staphylococcus aureus* на желточно-солевом агаре образовали круглые, слегка возвышающиеся над поверхностью агара колонии с ровными краями диаметром 2–2,5 мм, окрашенные в желтый или белый цвет, окруженные прозрачной зоной лецитиназной активности. Выделенную чистую культуру исследовали на наличие фермента плазмокоагулазы, а также пересевали на среду Гисса с маннитом или мальтозой, разлитую высоким столбиком. Рост стафилококка на среде Гисса с маннитом или мальтозой сопровождался ферментацией или окислением углевода, а также изменением цвета среды.

Аналогичные исследования смешанных аэрозолей проводили на маннит-солевом агаре. *Staphylococcus aureus* образовывал колонии, окруженные желтыми зонами, которые свидетельствовали о его способности ферментировать маннит.

Стафилококки по Граму окрашивались положительно и имели шарообразную форму, располагались в виде скоплений, напоминающих гроздь винограда. Выделенную чистую культуру исследовали на наличие фермента плазмокоагулазы. Проводили исследование на подтверждение на среде Гисса с маннитом или мальтозой. Рост стафилококка на среде Гисса с маннитом или мальтозой сопровождался ферментацией или окислением углевода, а также изменением цвета среды.

**Выводы.** Для апробации методов выявления бактерий вида *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения выполнено моделирование микробных аэрозолей с использованием типовых штаммов микроорганизмов и изолятов, выделенных в ходе мониторинга воздушной среды помещений организаций здравоохранения. В закрытом ламинарном боксе проводили отбор проб воздуха в количестве 500 дм<sup>3</sup> при помощи пробоотборника воздуха SAS SUPER 100 (PBI International, Италия) на поверхность Байрд-Паркер агара, желточно-солевого агара и маннит-солевого агара. В модельном эксперименте показана высокая сходимость результатов между операторами, а также установлено, что 500 дм<sup>3</sup> отбираемого воздуха является оптимальным для выявления *Staphylococcus aureus*.

## Литература

1. Стафилококковая инфекция микробиология. Стафилококк и стафилококковые инфекции. Основные методы исследования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://2s5.ru/diagnosis/stafilokokkovaya-infekciya-mikrobiologiya-stafilokokki-stafilokokkovye>. – Дата доступа: 25.06.2022.
2. *МикроБио: Staphylococcus aureus* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mibio.ru/contents.php?id=86>. – Дата доступа: 25.06.2022.
3. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: a case study in Tehran / F. Bolookat [et al.] // *MethodsX*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1588–1596.
4. Характеристика микробиоты воздушной среды помещений учреждений здравоохранения различных классов чистоты / Н. В. Дудчик [и др.] // *Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Республики Беларусь. Науч.-практ. центр гигиены; под общ. ред. Н. П. Жуковой; гл. ред. С. И. Сычик*. – Минск: РИВШ, 2019. – Вып. 29. – С. 7–12.
5. Инструкция по применению № 002-0521 «Методы выявления бактерий вида *Staphylococcus aureus* в воздушной среде помещений организаций здравоохранения» утв. зам. мин. Гл. гос. сан. врачом РБ от 21.05.2021 г.
6. Экспериментальное моделирование аэрозолей микроорганизмов-продуцентов в воздухе рабочей зоны как фактора риска воздействия на здоровье работников биотехнологического производства / Н. В. Дудчик [и др.] // *Анализ риска здоровью*. – 2017. – № 3. – С. 127–134. – DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15.

## References

1. *Staphylococcal infection microbiology*. Staphylococcus and staphylococcal infections. Basic research methods [Electronic resource]. – Access of mode: <https://2s5.ru/diagnosis/stafilokokkovaya-infekciya-mikrobiologiya-stafilokokki-stafilokokkovye>. – Access of date: 25.06.2022.
2. *MicroBio: Staphylococcus aureus* [Electronic resource]. – Access of mode: <https://mibio.ru/contents.php?id=86>. – Access of date: 25.06.2022.
3. Assessment of bioaerosol particle characteristics at different hospital wards and operating theaters: a case study in Tehran / F. Bolookat [et al.] // *MethodsX*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1588–1596.
4. Characteristics of the microbiota of the air environment in the premises of health care institutions of various classes of cleanliness / N. V. Dudchik [et al.] // *Health and Environment: Sat. scientific tr. / Ministry of Health of the Republic of Belarus. Scientific-practical. hygiene center; under total ed. N. P. Zhukova; ch. ed. S. I. Sychik*. – Minsk: RIVSH, 2019. – Issue. 29. – P. 7–12.
5. Instructions for use №. 002–0521 “Methods for detecting bacteria of the species *Staphylococcus aureus* in the air environment of premises of healthcare organizations” approved. deputy min. Ch. state dignity. doctor of the Republic of Belarus dated May 21, 2021.
6. Experimental modeling of aerosols of microorganisms-producers in the air of the working area as a risk factor for the impact on the health of workers in biotechnological production / N. V. Dudchik [et al.] // *Health risk analysis*. – 2017. – № 3. – S. 127–134. – DOI: 10.21668/health.risk/2017.3.15.

Поступила 11.07.2022 г.

Л. Б. Жидко, Н. А. Ишутина

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОТРАВЛЕНИЙ У ДЕТЕЙ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Публикация раскрывает вопросы острых отравлений у детей. Проведен анализ 61 случая отравлений детей, госпитализированных в стационар с диагнозами «Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами» (коды T36-T50), «Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения» (коды T51-T65). Нами были изучены механизмы отравлений, особенности клинической картины, проводимая диагностика и использовавшиеся методы лечения. Нами установлено, что самая высокая частота отравлений встречалась у детей в возрасте до 7 лет (67 %). В возрастной группе 1–3 лет (43 %), преобладали отравления лекарственными средствами (43 % случаев). В 73 % случаев причиной отравлений у подростков (13 лет и старше) было употребление алкогольных напитков. С подростками следует организовывать большее количество профилактических бесед с привлечением психологов, дабы снизить число случаев парасуицида. Полученные в настоящем исследовании данные о возрастной структуре и причинах отравлений у детей позволят провести их более эффективную профилактику.

**Ключевые слова:** отравления; токсические вещества; яды; дети.

L. B. Zhydko, N. A. Ishutina

## CHARACTERISTICS OF POISONING IN CHILDREN OF THE MINSK REGION

The publication is devoted to the issues of acute poisoning in children. We analyzed 61 cases of poisoning in children hospitalized with diagnoses of “Poisoning with drugs, medicines and biological substances” (codes T36-T50), “Toxic effect of substances, mainly non-medical purposes” (codes T51-T65). The mechanisms of poisoning, the clinical picture, ongoing diagnostics and treatment were studied. We found that the highest frequency of poisoning occurred in children under the age of 7 years (67 %). In the age group 1–3 years (43 %), drug poisoning prevailed (43 % of cases). In 73 % of cases, the cause of poisoning in adolescents (13 years and older) was the use of alcoholic beverages. More preventive conversations should be organized with adolescents with the involvement of psychologists in order to reduce the number of cases of parasuicide. The data obtained in this study on the age structure and causes of poisoning in children will make it possible to carry out their more effective prevention.

**Key words:** poisoning; toxic substances; poisons; children.

Проблема острых отравлений у детей продолжает оставаться одной из самых значимых на протяжении длительного времени ввиду доступности и распространенности в окружении современного человека большого количества различных токсикантов: от лекарственных средств до бытовой химии и пестицидов. Следует учитывать и природные опасности, которые несут в себе ядовитые грибы, ягоды и растения.

Для детского организма характерен ряд морфологических и функциональных особенностей, связанных с незрелостью биологических систем, продолжающимся их ростом и развитием. Поэтому реакции детского организма на токсиканты могут качественно и количественно отличаться от реакций у взрослых людей [1].

Острые отравления у детей часто сопровождаются развитием тяжелой интоксикации и при не-

своевременно или неправильно проведенном лечении, могут привести к летальному исходу.

В последние годы еще более актуальными стали острые отравления детей и подростков алкоголем, что объясняется приемом различных алкогольных напитков [1, 4].

Анализ результатов исследований, проведенный за период с 2007 по 2011 гг. в отделении токсикологии детской городской клинической больницы № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы, выявил, что отравления алкоголем встречаются в 21 % случаев от всех прочих отравлений [1].

Здоровье ребёнка – главная ценность для родителей и общества. Зная, когда, при каких обстоятельствах происходят острые отравления у детей, совместными усилиями со стороны родителей, работников учреждений образования и медицинских работников возможно предотвратить возникновение отравления.

**Цель исследования:** установить основные этиологические, клинические и лабораторные закономерности отравлений в детском возрасте путем анализа случаев болезни с диагнозами: «Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами» (коды Т36-Т50), «Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения» (коды Т51-Т65) у детей, получавших лечение в учреждении здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» в период с 2016 по 2022 гг. Определить возрастную структуру, условия возникновения отравлений у детей. Уточнить основные методы диагностики и лечения, использованные при острых отравлениях у детей. Определить основные актуальные в настоящее время направления в работе по профилактике отравлений в детском возрасте.

### Материалы и методы

Проведен анализ 61 случая отравлений у детей, проживавших в Минской области и находившихся на лечении в учреждении здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» с 2016 по 2021 гг. с диагнозами по МКБ-10 «Отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами» (коды Т36-Т50), «Токсическое действие веществ, преимущественно немедицинского назначения» (коды Т51-Т65). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программы Excel-10. Состав детей по полу распределялся следующим образом: 33 девочки (54 %) и 28 мальчиков (46 %).

### Результаты и обсуждение

Все отравления у детей подразделяются на случайные и преднамеренные. Анализ случаев отравлений у пациентов показал, что в большинстве своем прием токсикантов был случайным (97 %).

Основными причинами отравлений являлись:

- хранение опасных веществ в легкодоступных для детей местах;
- ошибка родителей при самолечении ребенка;
- игра без присмотра родителей.

Однако у детей возможно существование и преднамеренных отравлений, носящие в себе суицидальный характер. Особое внимание следует уделить проблеме парасуицида у подростков. По данным нашего исследования попытки суицида встречались в 3 % (у 2-х пациентов). Оба пациента в возрасте 13-ти лет предприняли попытку суицида из-за ссор с родителями, с целью привлечения внимания к себе. Попытки отравлений осуществлялись с помощью употребления лекарственных средств в заведомо опасных для здоровья количествах. По данным исследования в детской городской клинической больнице № 13 им. Н. Ф. Филатова г. Москвы в большинстве случаев единственным способом суицидальных действий было самоотравление. Преобладали отравления лекарственными препаратами (98,3 %) [1].

Проанализировав сезонность отравлений у детей и подростков, мы пришли к следующим выводам: наиболее часто случаи отравления у детей регистрировались в весенне-летний период (67 %). Анализ клинических проявлений позволил выявить следующие особенности: жалобы отсутствовали у 21 ребенка (34 %), их госпитализация проводилась с целью дальнейшего наблюдения за состоянием здоровья. Среднее количество койко-дней, проведенных в стационаре, составило  $4,46 \pm 2,1$  дня. Отделения, в которые госпитализировались дети с острыми отравлениями: пульмонологическое – 34 %, гастроэнтерологическое – 30 %, раннего возраста (грудное) – 33 %, хирургическое отделение – 3 %.

По основным видам острых отравлений в данном исследовании нами выделены 5 групп пациентов: отравления лекарственными средствами – 22 случая (36 %), отравления алкоголем (этиловым спиртом) – 10 (16 %), отравления ядовитыми грибами и растениями, укусы ядовитых змей – 10 (16 %), отравления угарным газом – 6 (10 %), прочими ксенобиотиками (бытовая химия, биологические яды и др.) – 13 (22 %) (рисунок 1).

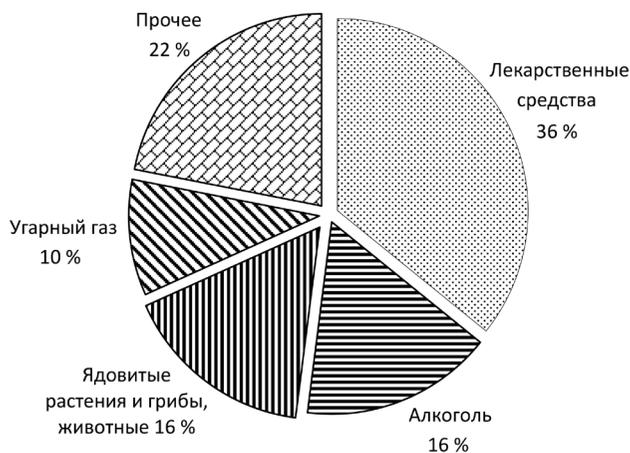


Рисунок 1. Виды острых отравлений

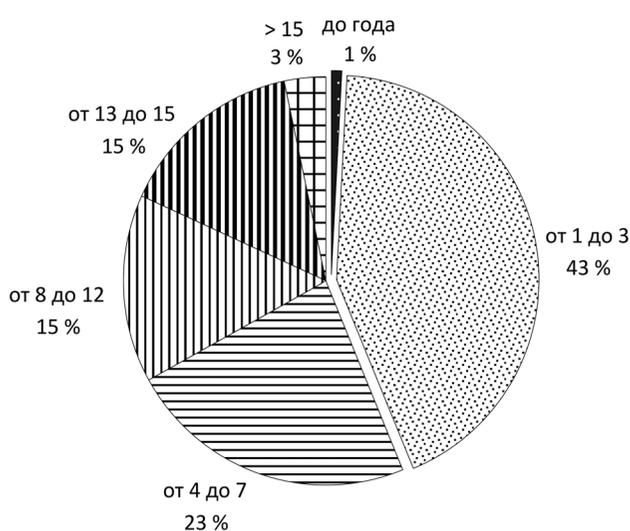


Рисунок 2. Распределение пациентов по возрастным группам

По возрасту пациенты разделены нами на группы: до года – 1 (1 %), от 1 года до 3 лет – 26 (43 %), от 4 до 7 лет – 14 (23 %), от 8 до 12 лет – 9 (15 %), от 13 до 15 лет – 9 (15 %), старше 15 лет – 2 (3 %) (рисунок 2).

Первый пик отравлений по результатам наших исследований приходится на возраст 1–3 года (43 %). Это объясняется большой любознательностью маленьких детей, которые познают мир не только визуально, но и на вкус. В дошкольном возрасте (4–7 лет) число детей с отравлениями снижается (23 %). Дети становятся более внимательными, у них появляется некоторый жизненный опыт, им известно чувство опасности.

Второй пик отравлений наблюдается в возрасте 8–15 лет (30 %). В этой группе детей встречается как случайный, так и преднамеренный прием токсических веществ.

Нередки случаи употребления алкоголя, что явилось наиболее частой причиной отравлений у старшеклассников (60 %).

Среди детей в возрасте от 1 года до 3 лет наиболее часто встречаются отравления лекарственными средствами (психотропные препараты, препараты, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы, антисептические растворы, сосудосуживающие капли и прочие группы препаратов) – 15 случаев (58 %), на втором месте по частоте стоят отравления разнообразными ксенобиотиками, такими как предметы бытовой химии, пестициды, жидкие строительные материалы – 8 (31 %).

Среди возрастных групп 4–7 лет и 8–12 лет преобладающей причинной категории токсикантов выявлено не было, случаи отравлений распределялись равномерно.

Среди групп 13–15 лет и старше 15 лет в подавляющем большинстве причиной острых отравлений явился алкоголь – 8 случаев (73 %). На втором месте – отравления лекарственными препаратами (27 %).

Острые отравления обычно связаны с использованием легко доступных лекарственных средств для самолечения и с суицидальной целью. Основными лекарствами, вызывающими наибольшее число отравлений, издавна являются различные препараты психотропного действия [1].

Основные лекарственные средства, отравления которыми произошли у детей всех возрастных групп, следующие:

1. Психотропные препараты – бензодиазепины (клоназепам, феназепам), антидепрессанты (флуоксетин, сертралин), седативные (зопиклон) – в 32 % случаев.

2. Препараты, регулирующие деятельность сердечно-сосудистой системы – антигипертензивные препараты (моксонидин),  $\beta$ -адреноблокаторы (биспролол, метопролол), нестероидные противовоспалительные средства, применяемые в качестве антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота) – в 27 % случаев.

3. Антисептические растворы – настойка йода, раствор бриллиантовый зелёный – в 9 % случаев.

4. Сосудосуживающие капли – нафазолин – в 9 % случаев.

5. Прочие группы препаратов, являющихся единичными причинами случаев отравлений – препараты железа, витамин  $D_3$ , антигистаминные средства, анальгетики – в 23 % случаев.

Клиническая картина, течение и исход отравления во многом зависят от токсического вещества, силы его действия и количества, поступившего в организм, путей введения (энтерально

или через дыхательные пути, через кожу), возраст ребенка [4].

Анализ клинической картины наших пациентов с различной этиологией острых отравлений позволил выявить ряд нижеперечисленных закономерностей.

При отравлении лекарственными средствами ведущими жалобами, как правило, являлись: тошнота в сочетании со рвотой (75 %), вялость, сонливость (63 %), головокружение (50 %). Данные симптомы могли наблюдаться как в комбинации, так и самостоятельно.

Приобретшие в последние годы особую актуальность отравления алкоголем у детей, были связаны с приемом этилового спирта или различных алкогольных напитков. Клиника при отравлении алкоголем включала в себя следующую симптоматику: заторможенность (73 %), рвота (65 %), спутанность речи (63 %), слабость (63 %).

Отравления ядовитыми растениями, грибами происходят преимущественно в теплое время года – весной, летом или осенью, при употреблении в пищу незнакомых растений или неизвестных грибов, а также у детей, которые познают мир на вкус, их привлекает красивый и яркий внешний вид многих несъедобных ягод и растений [3].

Проведя анализ, клиника при отравлении ядовитыми грибами и растениями, укусах ядовитых змей сопровождалась следующими проявлениями: слабость/вялость (75 %), тошнота и рвота (70 %), спутанность сознания (51 %). По результатам нашего предыдущего исследования структура клинических проявлений при отравлении грибами, растениями была следующей: рвота (34 %), тошнота (25 %), боль в животе (17 %), жидкий стул (10 %), повышение температуры тела (3 %), неврологические проявления (заторможенность, спутанность сознания) (6 %), другие (учащение мочеиспускания) – 5 (5 %) [2], что частично сопоставимо с полученными данными в настоящем исследовании.

Острые отравления окисью углерода (СО) на протяжении ряда десятилетий постоянно регистрируются в Республике Беларусь и различных странах мира. Значительное число пострадавших бывает при аварийных утечках газа в квартирах. К числу бытовых относятся отравления угарным газом при нарушении правил пользования печным отоплением. Чрезвычайно тяжело протекают отравления СО при пожарах. Широкое использование при строительстве жилых и общественных

зданий различного рода пластиков привело к увеличению пожаров, сопровождающихся образованием токсичных газов.

В нашем случае отравления произошли угарным газом в домах с печным отоплением. Клиника при отравлении угарным газом нередко сочеталась с наличием ожогов, если ребенок пострадал во время пожара в доме. Основными клиническими проявлениями отравления были: вялость (72 %), головная боль (68 %), тошнота (64 %), дезориентация в пространстве (54 %).

Диагностика при острых отравлениях у детей проводилась путем оценки общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови и токсикологических исследований на специфические токсины. Лейкоцитоз наблюдался в 37 % случаев острых отравлений. В биохимическом анализе крови наиболее часто наблюдались следующие изменения: повышение ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК) (в 26 % случаев), повышение уровня общего билирубина (в 18 % случаев). Материалом при проведении токсикологических исследований служили кровь и моча.

Лечение пациентов с острыми отравлениями зависело от этиологии и степени тяжести отравления. В 88 % случаев в качестве лечебных мероприятий проводилась инфузионная терапия с включением в её комплекс энтеросорбентов и гастропротекторов. При тяжелых степенях отравлений применялись глюкокортикостероиды (11 %), кардиотонические препараты (3 %).

В целом у наших пациентов в плане жизни имелся благоприятный исход отравлений, поскольку медицинская помощь была оказана своевременно и в полном объеме. Остаточные проявления и осложнения имелись у 5 % детей в виде остаточных неврологических явлений (головная боль, слабость) и лабораторных изменений в виде повышенных уровней трансаминаз.

## Выводы

1. В результате проведенных исследований нами установлено, что самая высокая частота отравлений встречалась у детей в возрасте до 7 лет, что составило (67 %) от всех отравлений в детском возрасте. Полученные данные сопоставимы с результатами зарубежных научных исследований.

2. Наиболее часто отравления имели место в возрастной группе 1–3 лет (43 %) с преоблада-

нием отравлений лекарственными средствами (в 43 % случаев).

3. Вторым периодом, в котором часто встречаются отравления, явился возраст 8–15 лет (30 %).

4. В 73 % случаев причиной отравлений у подростков (13 лет и старше) было употребление алкогольных напитков.

5. С подростками следует организовывать большее количество профилактических бесед с привлечением психологов, чтобы снизить число случаев парасуицида. В этом могут оказать действенную помощь центры, дружественные подросткам, действующих при ряде детских поликлиник.

6. В целях профилактики в детских поликлиниках, дошкольных и школьных детских учреждениях необходимо проводить работу с детьми и их родителями, направленную на формирование здорового и безопасного образа жизни, в том числе с учётом и донесением им результатов, полученных при проведенных исследованиях.

### Литература

1. *Педиатрическая клиническая токсикология: учебник* / Е. А. Лужников, Г. Н. Суходолова – Ростов н/Д: Феникс, 2013. – 253 с.

2. *Острые отравления в педиатрической практике* / Л. Б. Жидко, Н. А. Ишутина // *Медицинский журнал*. – 2021. – № 4. – С.62–65.

3. *Клиническая токсикология детей и подростков: т. 2* / И. В. Маркова, В. В. Афанасьев, А. И. Цыбулькин. – Санкт-Петербург, 1999. – 400 с.

4. *Острые экзогенные отравления у детей* / И. М. Малолетникова, А. И. Зарянкина, А. В. Колыбенко, И. С. Лапина, К. В. Дубик // *Проблемы здоровья и экологии*. – 2015. – № 1 (43). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-ekzogennye-otpravleniya-u-detey> (дата обращения: 21.05.2022).

### References

1. *Pediatriceskaya klinicheskaya toksikologiya: uchebnik* / E. A. Luzhnikov, G. N. Suhodolova. – Rostov n/D: Feniks, 2013. – 253 s.

2. *Ostrye otravleniya v pediatricheskoj praktike* / L. B. Zhidko, N. A. Ishutina // *Medicinskij zhurnal*. – 2021. – № 4. – S. 62–65.

3. *Klinicheskaya toksikologiya detej i podrostkov: t. 2* / I. V. Markova, V. V. Afanas'ev, A. I. Cybul'kin. – Sankt-Peterburg, 1999. – 400 s.

4. *Ostrye ekzogennye otravleniya u detej* / I. M. Maloletnikova, A. I. Zaryankina, A. V. Kolybenko, I. S. Lapina, K. V. Dubik // *Problemy zdorov'ya i ekologii*. – 2015. – № 1 (43). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-ekzogennye-otpravleniya-u-detey> (data obrashcheniya: 21.05.2022).

Поступила 03.06.2022 г.

*Е. С. Ковалёва, В. С. Храмченко, Н. А. Юзефович,  
Т. М. Студеникина*

## ПРОВЕДЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Количественные методы морфологии являются более объективными и точными, чем качественные, так как базируются не только на инструментальной оценке признака, но и на данных регистрирующей аппаратуры, что полностью исключает субъективизм исследователя.*

*Проведен морфометрический анализ лёгких эмбрионов белой крысы 18–21 суток, новорождённых и крысят 2–10 дней жизни в норме и при экспериментальном маловодии, построена регрессионная модель зависимости относительного объёма респираторного отдела лёгких плодов, новорождённых и крыс первых дней жизни от возраста. Получены формулы для нормы и экспериментального маловодия, позволяющие определить не только отклонения развития лёгких от нормальных значений при проведении различных экспериментальных воздействий, но и прогнозировать дальнейшие изменения в респираторном отделе в норме и при патологии. Проведено морфометрическое исследование аутопсийного материала стенки брюшной аорты 72 человек (42 мужского пола и 30 женского пола) в возрасте от 1 года до 70 лет, построена регрессионная модель зависимости количества окончатых эластических мембран от возраста. Получены формулы для мужчин и для женщин, позволяющие определить среднее количество окончатых эластических мембран в средней оболочке брюшной аорты в разные возрастные периоды. Поиск корреляционных связей в медицинских морфологических исследованиях особенно актуален, так как позволяет выявить зависимость между различными вариантами структуры и изменениями функции.*

**Ключевые слова:** *регрессионный анализ, морфология, корреляционные связи, морфометрия.*

*E. S. Kovaleva, V. S. Hramchenko, N. A. Yuzefovich,  
T. M. Studenikina*

## MORPHOLOGICAL STUDIES WITH REGRESSION ANALYSIS

*Quantitative methods of morphology are more objective and accurate than qualitative methods, since they are based not only on the instrumental assessment of the trait, but also on the data of the recording equipment, which completely eliminates the subjectivity of the researcher. A morphometric analysis of the lungs of embryos of white rats 18–21 days old, newborns and rat pups 2–10 days of life in normal and experimental oligohydramnios was carried out, a regression model was constructed for the dependence of the relative volume of the respiratory section of the lungs of fetuses, newborns and rats of the first days of life on age. Formulas have been obtained for the norm and experimental oligohydramnios, which make it possible to determine not only deviations in the development of the lungs from normal values during various experimental effects, but also to predict further changes in the respiratory section in normal and pathological conditions. A morphometric study of the autopsy material of the abdominal aorta wall was carried out in 72 people (42 males and 30 females) aged from 1 to 70 years; a regression model was constructed for the dependence of the number of fenestrated elastic membranes on age. Formulas for men and women were obtained, which allow to determine the average number of fenestrated elastic membranes in the middle shell of the abdominal aorta*

*in different age periods. The search for correlations in medical morphological studies is especially relevant, as it makes it possible to identify the relationship between different variants of the structure and changes in function.*

**Key words:** regression analysis, morphology, correlations, morphometry.

Наличие связей между варьирующими признаками обнаруживается на всех уровнях организации живого [2]. Поиск корреляционных связей в медицинских морфологических исследованиях особенно актуален, так как позволяет выявить зависимость между различными вариантами структуры и изменения функции [1, 3].

Связи современных медико-биологических наук с математическими с каждым годом всё больше расширяются и углубляются [4]. Эти новые подходы позволяют исследователям выйти на совершенно новый уровень изучения и анализа структурной организации живых организмов.

**Цель исследования** – оценить эффективность и значимость использования методов регрессионного анализа при проведении морфометрических исследований.

#### **Задачи:**

1. Проанализировать современные литературные данные по морфометрическим методам исследования.

2. Рассчитать относительный объём респираторного отдела лёгких эмбрионов белой крысы и новорождённых крысят в норме и при экспериментальном маловодии и построить регрессионную модель зависимости данного показателя от возраста.

3. Провести морфометрическое исследование средней оболочки брюшной аорты и построить регрессионную модель зависимости количества окончательных эластических мембран от возраста для мужчин и для женщин.

#### **Материалы и методы**

Для демонстрации различных возможностей регрессионного анализа использовали две группы материала: экспериментальный и аутопсийный. В работе использованы препараты из коллекции кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Экспериментальным материалом послужили препараты лёгких эмбрионов белой крысы 18–21 суток, новорождённых и крысят 2–10 дней жизни в норме и при экспериментальном маловодии. Маловодие моделировалось на 16 сутки беременности, т. е. за двое суток до начала фор-

мирования респираторных отделов легких плода. Препараты легких готовились по стандартной методике. Для демонстрации возможностей регрессионного анализа проводилось измерение относительного объема структурных компонентов легкого: основное внимание уделялось соотношению респираторной зоны (альвеолы и респираторные бронхиолы) и соединительной ткани. Остальные компоненты (сосуды, бронхи) имели небольшую плотность упаковки и составляли третий компонент. Морфометрическому исследованию подверглись по 4 животных каждого срока исследования (на 18, 19, 20 21 сутки эмбриогенеза, у новорожденных крысят, на 2, 4, 7, 10 сутки после рождения) в норме и при эксперименте. Всего исследовано 72 животных (по 36 для нормы и маловодия). Относительный объем измерялся методом точечного счета на 30 случайных полях зрения при увеличении 7×20 (всего 2160 полей зрения). Для каждого животного определялось среднее значение относительного объема респираторного отдела. Таким образом, для проведения регрессионного анализа каждому значению одной переменной (возраст плода или крысенка) соответствовало 4 значения другой переменной (относительный объем респираторного отдела).

Вторую группу составил аутопсийный материал стенки брюшной аорты 72 человек (42 мужского пола и 30 женского пола) в возрасте от 1 года до 70 лет без установленных в анамнезе системных заболеваний соединительной ткани, патологии сердечно-сосудистой системы, умерших от причин, не связанных с патологией аорты, крупных артериальных сосудов и сердца. Препараты стенки аорты готовились по стандартной методике и окрашивались по Вейгерту. Для демонстрации возможностей регрессионного анализа проводился подсчёт количества окончательных эластических мембран в средней оболочке стенки аорты. Исследованию подверглась вся выборка. Морфометрический анализ проводили с помощью программы ImageJ. На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» старшим преподавателем И. А. Мельниковым был разработан алгоритм для полуавтоматического анализа изображения поперечного среза стенки аорты,

реализованный в виде макроса для программы ImageJ. В каждом случае на цифровой фотографии среза препарата проводили 50 сканирующих линий от границы адвентиции с средней оболочкой до внутренней эластической мембраны на границе с интимой, направленных перпендикулярно ходу ОЭМ. Для каждого случая определялось среднее значение количества окончательных эластических мембран.

Обе регрессионные модели: зависимость относительного объема респираторного отдела лёгких плодов белой крысы и крысят от возраста и зависимость количества окончательных эластических мембран стенки аорты у мужчин и женщин от возраста – построены в программе STATGRAPHICS Plus.

### Результаты и обсуждение

В эмбриогенезе легких белой крысы, как и других млекопитающих, выделяют 4 стадии: закладки (9–12 сутки), псевдоглангулярная (13–16 сутки), каналикулярная (17–18 сутки) и сакулярная стадия (19–21 сутки). Респираторный отдел легких начинается свое формирование в конце третьей стадии: в каналикулярную стадию путем ветвления дистальных отделов воздухоносных путей происходит формирование примитивных бронхиол, а в сакулярную происходит появление, удлинение и окончательное ветвление нефункционирующих альвеолярных мешочков.

Известно, что при маловодии из-за снижения давления внутригочной жидкости, уменьшается активность ветвления и бронхиального древа, и мешочков, поэтому следствием снижения объема околоплодных вод является гипоплазия легких. При маловодии, созданном в эксперименте на 16 сутки беременности, трудно выявить отличия морфологической картины легкого по сравнению с нормальным органом на 18 сутки, хотя перед рождением, на 21 сутки эмбриогенеза, в условиях экспериментального маловодия визуально определяется более высокий эпителий в стенке примитивных альвеол и более толстые перегородки между ними по сравнению с нормой. Сравнение морфологической картины легкого после рождения в норме и при маловодии выявляет те же тенденции.

Расчёт методом точечного счета удельного объема респираторного отдела легких белой крысы в норме и при маловодии, дополнил, подтвердил и уточнил морфологические данные.

Основываясь на тенденциях изменений показателей медианных значений относительного объема респираторного отдела лёгких, был проведен регрессионный анализ.

С использованием полиномиальной регрессии была построена регрессионную модель зависимости относительного объема респираторного отдела от возраста в норме и при экспериментальном маловодии и получены формулы для нормы до рождения «Относительный объем респираторного отдела =  $-92,89 + 6,6856 \times \text{Возраст}$ » и после рождения «Относительный объем респираторного отдела =  $55,5333 + 1,6111 \times \text{Возраст}$ »; для эксперимента до рождения «Относительный объем респираторного отдела =  $-79,8613 + 5,5022 \times \text{Возраст}$ », и после рождения «Относительный объем респираторного отдела =  $45,2362 + 1,3262 \times \text{Возраст}$ », позволяющие рассчитать относительный объем респираторного отдела в зависимости от возраста.

При проведении регрессионного анализа с достоверностью  $p < 0,01$  статистически достоверная связь между возрастом и относительным объемом в данных формулах составила 95 % (рисунок 1).

Изучение кривых, построенных по приведённым выше уравнениям, подтверждает, что относительный объем РО в норме достоверно выше такового при маловодии, и показывает, что темпы изменения данного показателя в норме и при маловодии в период внутриутробного развития примерно одинаковы. После рождения в норме отмечается непродолжительное замедление темпов роста, когда очевидно включаются процессы формообразования и дифференцировки. Как следует из графика изменения относительного объема РО в условиях эксперимента после рождения кривая имеет более пологий вид, а значит, процессы дифференцировки затягиваются по сравнению с нормой.

Полученная регрессионная модель с формулами позволяет определить не только отклонения развития лёгких от нормальных значений в условиях экспериментального маловодия, но и прогнозировать дальнейшие изменения в респираторном отделе в норме и при патологии.

На протяжении постнатального периода онтогенеза в стенке аорты происходят различные изменения. На основании этих изменений в литературе выделяют три основных периода: 1-й период – рост и дифференцировка всех элементов сосуди-

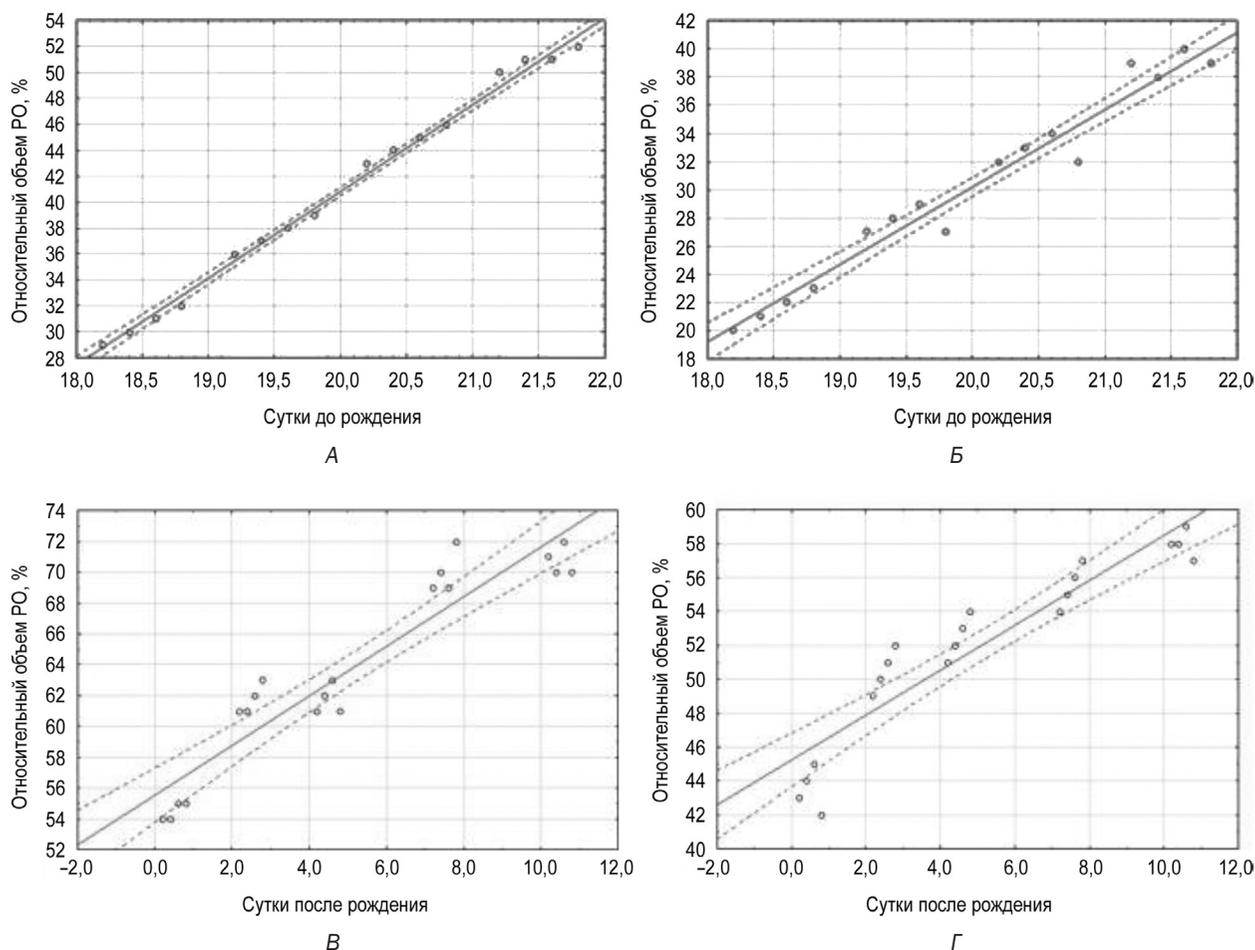


Рисунок 1. Модель зависимости относительного объема респираторного отдела лёгких от возраста (А, В – в норме, Б, Г – при эксперименте)

стой стенки (происходит увеличение количества окончатых эластических мембран), 2-й период – сосуды сохраняют ранее приобретенные свойства (относительное постоянство количества окончатых эластических мембран), 3-й период – изменения инволютивного порядка (уменьшение количества окончатых эластических мембран).

Основываясь на тенденциях изменений показателей медианных значений количества окончатых эластических мембран в средней оболочке брюшной аорты, а также учитывая, что кривая возрастной динамики этих значений имеет форму параболы, был проведён регрессионный анализ. Используя полиномиальную регрессию, была построена регрессионная модель зависимости количества окончатых эластических мембран от возраста для мужчин и женщин.

В результате построения регрессионной модели были получены формулы для мужчин «Среднее количество мембран =  $44,4133 + 1,30087 \times \text{Возраст} - 0,0178404 \times \text{Возраст}^2$ » и для женщин «Среднее количество мембран =  $35,2403 + 1,67707 \times \text{Возраст}$ ».

раст –  $0,0220591 \times \text{Возраст}$ », позволяющие рассчитать количество окончатых эластических мембран в зависимости от возраста. При проведении регрессионного анализа с достоверностью  $p < 0,01$  статистически достоверная связь между возрастом и количеством окончатых эластических мембран в данных формулах составила 99 % (рисунок 2).

Использование полученных формул позволяет с минимальной ошибкой прогнозировать среднее количество окончатых эластических мембран в средней оболочке аорты брюшного отдела у мужчин и женщин в разные возрастные периоды, что позволяет сформировать представление о системном уровне организации средней оболочки аорты.

Таким образом, полученная регрессионная модель с формулами (отдельно для мужчин и женщин), позволяющими рассчитать количество окончатых эластических мембран в средней оболочке стенки брюшного отдела аорты, может найти своё применение в судебно-медицинской практике.

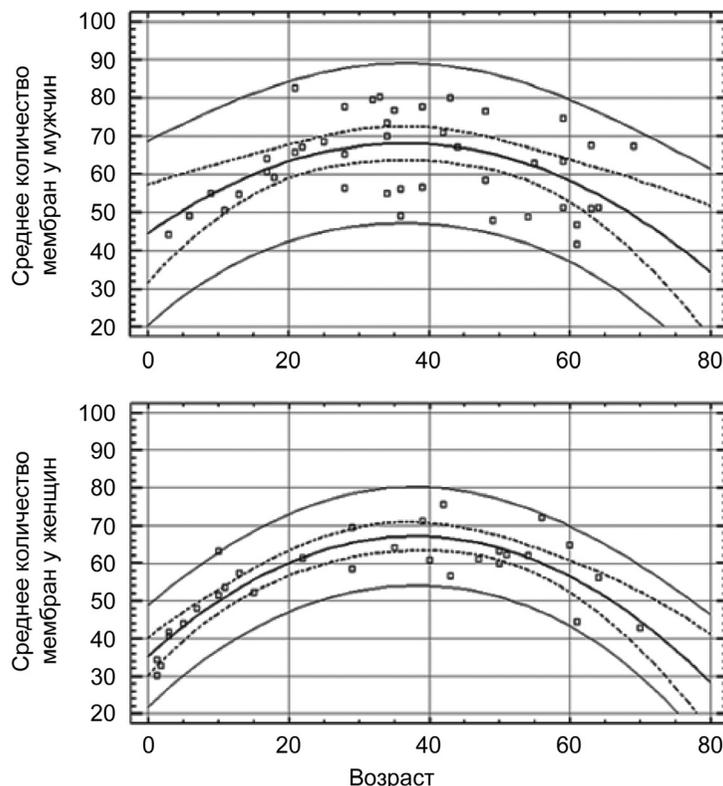


Рисунок 2. Модель зависимости числа мембран от возраста

**Выводы:**

1. При построении регрессионной модели зависимости относительного объёма лёгких эмбрионов и новорождённых крыс от возраста были получены формулы для нормы и экспериментального маловодия. Их использование позволяет определить не только отклонения развития лёгких от нормальных значений при проведении различных экспериментальных воздействий, но и прогнозировать дальнейшие изменения в респираторном отделе в норме и при патологии.

2. В результате проведения морфометрического исследования и построения регрессионной модели зависимости количества окончатых эластических мембран от возраста были получены формулы для мужчин и для женщин. Использование данных формул позволяет с минимальной ошибкой прогнозировать среднее количество окончатых эластических мембран в средней оболочке брюшной аорты у мужчин и женщин в разные возрастные периоды, что позволяет сформировать представление о системном уровне организации средней оболочки аорты.

**Литература**

1. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М.: Высшая школа, 1990. – 350 с.
2. Гуцол, А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Б. В. Кондратьев. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1988. – 134 с.
3. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 382 с.
4. Леонтьук, А. С. Информационный анализ в морфологических исследованиях / А. С. Леонтьук, Л. А. Леонтьук, А. И. Сыкало. – Минск: Наука и техника, 1981. – 160 с.

**References**

1. Lakin, G. F. Biometrics / G. F. Lakin. – M.: Higher school, 1990. – 350 p.
2. Gutsol, A. A. Practical morphometry of organs and tissues / A. A. Gutsol, B. V. Kondratiev. – Tomsk: Publishing House Vol. un-ta, 1988. – 134 p.
3. Avtandilov, G. G. Medical morphometry / G. G. Avtandilov. – M.: Medicine, 1990. – 382 p.
4. Leontyuk, A. S., Leontyuk, L. A., Sykalo, A. I. Information analysis in morphological studies. – Minsk: Science and technology, 1981. – 160 p.

Поступила 24.05.2022 г.

*И. Л. Месникова, А. С. Мороз, Ю. О. Стародубцева*

## **ВЛИЯНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Цель исследования – изучение влияния варикозной болезни вен нижних конечностей (ВБВНК) на качество жизни (КЖ) и индивидуальные особенности гемодинамики амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией (АГ).*

*Объектом исследования явились пациенты ряда поликлиник г. Минска с АГ 1 и 2 ст. и в сочетании с ВБВНК с хронической венозной недостаточностью (ХВН) 0–1 ст.*

*КЖ изучалось при помощи русскоязычного общего опросника RAND-36, оценка гемодинамических фенотипов проводилась по параметрам АД методом КАСПАД.*

*В ходе исследования установлено, что АГ 1–2 степени отрицательно влияет на все сферы жизнедеятельности пациентов, умеренно снижая показатели КЖ по всем шкалам опросника RAND-36. ВБВНК с минимальной ХВН достоверно дополнительно снижает такие показатели КЖ, как SF (социальная активность), ВР (телесная боль) и НН (сравнение с предыдущим годом), что требует соответствующей коррекции. При этом ВБВНК с ХВН 0–1 ст. существенно не влияет на распределение гемодинамических фенотипов у пациентов с АГ.*

*Установлено, что использование комплекса показателей, включающего наряду с традиционными методами исследования определение КЖ и функционального состояния кровообращения по КАСПАД позволяет лучше объективизировать состояние пациентов с изолированной АГ и в сочетании с ВБВНК, проводить динамическое наблюдение в амбулаторных условиях, индивидуализировать и оптимизировать процесс терапии данных пациентов.*

**Ключевые слова:** *качество жизни, гемодинамические фенотипы, артериальная гипертензия, варикозная болезнь вен нижних конечностей.*

*I. L. Mesnikova, A. S. Moroz, Yu. O. Starodubtseva*

## **EFFECT OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES ON THE QUALITY OF LIFE AND INDIVIDUAL FEATURES OF HEMODYNAMICS IN OUTPATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*The purpose of the study is to study the effect of varicose veins of the lower extremities (VVLE) on the quality of life (QoL) and individual hemodynamic characteristics of outpatients with arterial hypertension (AH).*

*The object of the study were outpatients from a number of polyclinics in Minsk with AH of 1 and 2 degrees and in combination with VVLE with chronic venous insufficiency (CVI) of 0–1 degree. QoL was studied using the Russian-language general RAND-36 questionnaire; hemodynamic phenotypes were assessed by BP parameters using the method for analyzing quantitative relationships of BP parameters (AQRBPP).*

*In the course of the study, it was found that AH of 1–2 degrees negatively affects all spheres of life of patients, moderately reducing QoL indicators on all scales of the RAND-36 questionnaire.*

*LEVV with minimal CVI significantly reduces such QoL indicators as SF (social functioning), BP (bodily pain) and HH (compared to the previous year), which requires appropriate correction. At the same time, VVLE with CVI grade 0–1 does not significantly affect the distribution of hemodynamic phenotypes in patients with AH. The study showed that the use of a set of indicators, including, along with traditional methods of research, the determination of QoL and the functional state of blood circulation according to AQRBPP allows you to better objectify the condition of patients with isolated hypertension and in combination with VVLE, conduct dynamic monitoring on an outpatient basis, individualize and optimize the process of treating these patients.*

**Key words:** *quality of life, hemodynamic phenotypes, arterial hypertension, varicose veins of the lower extremities.*

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в амбулаторной практике и требует проведения пожизненного лечения. Нередко АГ сочетается с варикозной болезнью вен нижних конечностей (ВБВНК), сопровождающейся нарушением кровотока. И хотя начальной целью лечения такой сочетанной патологии является достижение целевого уровня артериального давления (АД), конечным результатом должно быть достижение приемлемого уровня качества жизни (КЖ) и улучшение состояния гемодинамики пациентов [1, 5, 6, 8].

В настоящее время КЖ признано важным критерием здоровья пациента, т. к. является интегральной характеристикой физического, психического, эмоционального и социального функционирования больного, основанного на его субъективном восприятии. Это связано с тем, что многие хронические заболевания могут существенно ограничить все составляющие нормального существования человека, которые могут оказаться более важными для пациента, чем сами симптомы заболевания [2, 4, 10]. Показатели КЖ могут использоваться для индивидуальной оценки клинической и экономической эффективности лечебных мероприятий, в том числе при длительном динамическом наблюдении, что позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс и создает условия для большей приверженности пациента лечению [9].

Немаловажным является и то, что пациенты с АГ гемодинамически неоднородны, поэтому для индивидуализации лечебного процесса целесообразно определение гемодинамического фенотипа при помощи метода количественного анализа связей параметров АД (КАСПАД). В КАСПАД-моделях кровообращения заключены разные типы гемодинамических состояний с разными уровнями гемодинамического давления: фенотип гармонический (с нормальным сердечно-сосудистым

взаимодействием («баростат») в процессе кровообращения); дисфункциональный диастолический (с «гипертрофированной» ролью сердца в процессе продвижения крови); дисфункциональный систолический (с повышенным влиянием «периферии»). Формирование таких фенотипов является результатом адаптации организма к условиям существования и не связано с величиной измеряемого АД [7].

В настоящее время в Республике Беларусь данная область исследования в отношении вышеуказанной группы пациентов является социально и экономически значимой, но вместе с тем остается малоизученной.

**Целью исследования** явилось изучение влияния варикозной болезни вен нижних конечностей на качество жизни и индивидуальные особенности гемодинамики амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией.

### Материалы и методы

На базе ряда поликлиник г. Минска проведено проспективное контролируемое исследование двух групп пациентов с верифицированным диагнозом первичной артериальной гипертензии (АГ). В группу № 1 (основную) входил 31 пациент с АГ 1 и 2 степени в сочетании с ВБВНК с минимальной хронической венозной недостаточностью (0–1 степени), из них 7 мужчин (22,6 %) и 24 женщины (77,4 %), их средний возраст составил  $63,87 \pm 3,57$  года. Контрольная группа сравнения (группа № 2) была представлена также 31 пациентами с изолированной АГ 1 и 2 степени без ВБВНК, с аналогичным гендерным распределением, их средний возраст составил  $61,35 \pm 1,88$  лет.

Всем пациентам до начала лечения были назначены общепринятые лабораторные и инструментальные методы исследования для верификации диагноза. В исследование не включались пациенты с сопутствующими хроническими заболеваниями в фазе обострения или стадии де-

компенсации, онкологическими заболеваниями, а также отказывающиеся выполнять протокол исследования в полном объеме.

В ходе исследования были использованы следующие методы: анамнестический (опрос и заполнение анкеты собственной разработки); русскоязычный общий опросник RAND-36 для оценки КЖ [3], оценка гемодинамических фенотипов по параметрам АД методом КАСПАД с измерением АД 20–25 раз за период наблюдения [7].

Исследование КЖ проводилось с использованием русской версии общего опросника The RAND-36-Item Health Survey (обзор здоровья, содержащий 36 вопросов), который включает 36 вопросов, подразделённых на 8 концепций здоровья (шкалы): **PF** (Physical functioning) – физическое функционирование; **RP** (Role limitations due to physical health) – ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья; **RE** (Role limitations due to emotional problems) – ролевые ограничения, обусловленные личными или эмоциональными проблемами; **EF** (Energy/fatigue) – энергичность/усталость; **EW** (Emotional well-being) – эмоциональное самочувствие; **SF** (Social functioning) – социальное функционирование; **BP** (Bodily pain) – телесная боль; **GH** (General health) – общее восприятие здоровья; **HC** (Health change) – изменение здоровья. Оценка производится в баллах от 0 до 100, более высокий балл соответствует лучшему состоянию здоровья.

Определение гемодинамического фенотипа по ряду величин АД пациента, полученных обычными способами измерения в желаемом интервале времени для выявления индивидуальных особенностей кровообращения, как сердечно-сосудистого взаимодействия в процессе продвижения крови, проводилось при помощи метода КАСПАД, который предполагает построение линейной регрессии систолического АД (САД) и/или диастолического (ДАД) по пульсовому (разница между САД и ДАД), и определение гемодинамического фенотипа по значениям углового коэффициента регрессии ( $a$ ) в рамках границ, установленных согласно его биофизическому смыслу. Общий вид модели:

$$S^* = Q + a1W; \quad D^* = Q - a2W$$

$S^*$  – стратиграфическое (среднеуровневое) САД;

$D^*$  – стратиграфическое (среднеуровневое) ДАД;

$W$  – пульсовое давление (переменная величина, аргумент);

$a1, a2$  – индивидуальные константы прессорных и депрессорных возможностей сердца и сосудов (соответственно);

$Q$  – уровень индивидуального гемодинамического (беспульсового) давления крови.

В КАСПАД-моделях кровообращения заключены разные типы гемодинамических состояний с разными уровнями гемодинамического давления: фенотип гармонический определяется при  $0 < a < 1$ ; фенотип дисфункциональный диастолический определяется при  $a > 1$ ; фенотип дисфункциональный систолический определяется при  $a < 0$ .

Количественные величины представлялись в виде средних значений и стандартных ошибок ( $M \pm m$ ) или, при распределениях, отличных от нормального, в виде медианы и квартилей (нижних и верхних) – Me (25 %; 75 %). Достоверность различий определяли по  $t$ -критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и критериям Вилкоксона и Манна-Уитни (при распределениях, отличных от нормального). Сравнение частотных характеристик проводили с использованием статистики  $\chi^2$ . Различие между параметрами считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Представленные группы исследования были сопоставимы не только по полу, возрасту и степени тяжести АГ, но также и по индексу массы тела (ИМТ). В основной группе среднее значение ИМТ пациентов составило  $28,15 \pm 1,16$  кг/м<sup>2</sup>, а в контрольной группе –  $29,51 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>.

Исследование КЖ пациентов основной группы установило умеренное снижение показателей по всем шкалам, касающимся физической, психоэмоциональной и социальной сфер (таблица 1). Более выраженное снижение показателей КЖ

Таблица 1. Показатели качества жизни пациентов ( $M \pm m$ ); Me (25 %; 75 %)

Показатели КЖ	Исследуемая группа	Контрольная группа
PF	70,2 ± 3,6	60,0 (45,0; 85,0)
RP	49,2 ± 7,1	41,9 ± 7,9
RE	61,3 ± 6,7	62,4,9 ± 7,7
EF	50,0 (40,0; 70,0)	55,0 (40,0; 65,0)
EW	60,0 (52,0; 72,0)	56,0 (32,0; 68,0)
SF	67,7 ± 4,6*	75,0 (62,5; 100,0)
BP	57,5 (45,0; 70,0) *	67,5 (45,0; 77,5)
GH	45,0 (40,0; 60,0)	45,0 (35,0; 75,0)
HC	33,9 ± 3,6*	43,5 ± 3,2

Примечание: \* – достоверность различий в группах сравнения,  $p < 0,05$ .

наблюдалось по шкалам RP (ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья), RE (ролевые ограничения, обусловленные личными и эмоциональными проблемами), EF (энергичность/усталость), EW (эмоциональное самочувствие), BP (телесная боль), GH (общее восприятие здоровья), HC (сравнение с предыдущим годом).

При этом были выявлены достоверно более низкие показатели КЖ по шкалам SF (социальная активность), BP (телесная боль) и HC (сравнение с предыдущим годом) у исследуемых основной группы по сравнению с аналогичными показателями у пациентов контрольной группы. Данные показатели указывают на наличие более выраженного болевого синдрома у пациентов с патологией вен нижних конечностей, снижение социальной активности исследуемых и прогрессирующее течение заболевания с отрицательной динамикой самочувствия по сравнению с предыдущим годом. По остальным шкалам значимые различия в показателях КЖ обеих групп определены не были.

Установлена корреляционная связь средней силы между показателями шкалы социального функционирования (SF) у пациентов основной группы и такими шкалами, как физическое функционирование (PF;  $r = 0,48$ ), ролевые ограничения, обусловленные проблемами физического здоровья (RP;  $r = 0,69$ ), энергичности/усталости (EF,  $r = 0,63$ ), эмоциональное состояние (EW,  $r = 0,47$ ), телесная боль (BP;  $r = 0,47$ ), сравнение с предыдущим годом (HC;  $r = 0,38$ ). Также выявлена корреляционная связь средней силы между показателями шкалы телесной боли (BP) у этих пациентов и такими шкалами, как RP ( $r = 0,56$ ), SF ( $r = 0,47$ ), EF ( $r = 0,38$ ). Вероятно, повышая социальную активность и снижая болевой синдром, связанные с наличием ВБВНК у пациентов с АГ, позволит улучшить показатели КЖ, относящимся к другим сферам жизнедеятельности.

При исследовании гемодинамики методом КАСПАД у пациентов с АГ в сочетании с ВБВНК были выявлены следующие гемодинамические фенотипы: гармонический (Г) – у 15 (48,4 %) пациентов, пограничный диастолический дисфункциональный (ПД) – у 2 (6,4 %), диастолический дисфункциональный (ДД) – у 14 (45,2 %) (таблица 2).

Гемодинамические фенотипы пациентов с изолированной АГ распределились следующим образом: гармонический (Г) – у 17 (54,8 %) пациентов, пограничный диастолический дисфункцио-

Таблица 2. КАСПАД-типы гемодинамики у пациентов с АГ в сочетании с ВБВНК (группа № 1) и с АГ (группа № 2)

Группа	Типы гемодинамики по КАСПАД, абс. ( %)			
	Г	ПД	ДД	СД
№ 1	15 (48,4 %)	2 (6,4 %)	14 (45,2 %)	0
№ 2	17 (54,8 %)	1 (3,2 %)	12 (38,8 %)	1 (3,2 %)

нальный (ПД) – у 1 (3,2 %), диастолический дисфункциональный (ДД) – у 12 (38,8 %), пограничный систолический дисфункциональный (СД) – у 1 (3,2 %).

При сравнении гемодинамических фенотипов у пациентов основной и контрольной групп не было выявлено достоверных различий, хотя имелась тенденция к увеличению количества пациентов с дисфункциональным гемодинамическим фенотипом при ВБВНК с отсутствием или минимальными признаками венозной недостаточности.

Анализ функционального состояния гемодинамики по КАСПАД показал, что среди пациентов группы № 1 с Г-типом, указывающим на нормальное взаимодействие сердца и сосудов в процессе кровообращения, у 2 (13,3 %) было патологическое высокое беспульсовое давление Q (давление в конечной части артериол) – более 100 мм рт. ст., а у половины пациентов с ДД-типом и ПД-типом (50,0 %) было чрезмерно низкое Q (менее 70 мм рт. ст.). В группе № 2 патологическое высокое беспульсовое давление Q имело 10 пациентов (58,8 %) с Г-типом, а чрезмерно низкое Q – 7 пациентов (58,3 %) с ДД-типом. Эти отклонения Q могут свидетельствовать о неадекватном лечении таких пациентов, причем двоякого рода: у одних (с патологически высоким Q) – на недостаточную гипотензивную терапию, у других (с чрезмерно низким Q) – на избыточную.

### Выводы

1. Артериальная гипертензия 1–2 степени умеренно снижает все показатели качества жизни, отрицательно влияя на все сферы жизнедеятельности пациентов. Варикозная болезнь вен нижних конечностей с минимальной хронической венозной недостаточностью (0–1 степени) достоверно снижает такие показатели качества жизни, как SF (социальная активность), BP (телесная боль) и HC (сравнение с предыдущим годом), что требует соответствующей коррекции.

2. Варикозная болезнь нижних конечностей с минимальной хронической венозной недоста-

точностью существенно не влияет на распределение гемодинамических фенотипов у пациентов с артериальной гипертензией, хотя имеется тенденция к увеличению количества пациентов с дисфункциональным гемодинамическим фенотипом.

3. Для объективизации оценки состояния пациентов с АГ, особенно в сочетании с ВБВНК, определения эффективности лечения и динамического наблюдения в амбулаторных условиях целесообразно использование комплекса показателей, включающего наряду с традиционными методами исследования определение качества жизни и функционального состояния кровообращения по КАСПАД, что позволит индивидуализировать и оптимизировать процесс терапии данных пациентов.

### Литература

1. Андреева, Г. Ф. Изучение качества жизни у больных гипертонической болезнью / Г. Ф. Андреева, Р. Г. Оганов // Тер. Архив. – 2002. – № 1. – С. 8–13.
2. Гиляревский, С. Р. Проблемы изучения качества жизни в современной медицине / С. Р. Гиляревский, В. А. Орлов. – М.: НПО «Союзмединформ», 1992. – 65 с.
3. Месникова, И. Л. Адаптированная к условиям Республики Беларусь методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Метод. рекомендации / И. Л. Месникова // Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2005. – 20 с.
4. Новик, А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – 2-е изд. – М.: ОЛМА Медиагруп, 2007. – 320 с.
5. Остроумова, О. Д. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни / О. Д. Остроумова, В. И. Мамаев // Кардиология. – 2003. – № 3. – С. 99–102.
6. Хурса, Р. В. Качество жизни амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией: клинко-демографические параллели / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Т. П. Павлович // Кардиология в Беларуси. – 2018. – № 4. – С. 477–491.
7. Хурса, Р. В. Метод определения гемодинамического фенотипа: Инструкция по применению / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Н. М. Еремина, М. В. Войткова. – Минск: БГМУ, 2019. – 13 с.

8. Хурса, Р. В., Месникова И. Л. Артериальная гипертензия: гемодинамический фенотип и эффективность амбулаторного медикаментозного лечения // Медицинские новости. – 2020. – № 2. – С. 51–57.

9. Coelho, A. M. Essential arterial hypertension: psychopathology, compliance and quality of life / A. M. Coelho [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 1997. – Vol. 16, № 11. – P. 123–125.

10. What Quality of Life / The WHOQOL Group // World Health Forum. – 1996. – Vol. 17. – № 4. – P. 354–356.

### References

1. Andreeva, G. F. Izuchenie kachestva zhizni u bol'nyh gipertonicheskoj bolezni'yu / G. F. Andreeva, R. G. Oganov // Ter. Arhiv. – 2002. – № 1. – С. 8–13.

2. Gilyarevskij, S. R. Problemy izucheniya kachestva zhizni v sovremennoj medicine / S. R. Gilyarevskij, V. A. Orlov. – M.: NPO "Soyuzmedinform", 1992. – 65 s.

3. Mesnikova, I. L. Adaptirovannaya k usloviyam Respubliki Belarus' metodika ocenki kachestva zhizni bol'nyh i invalidov: Metod. rekomendacii / I. L. Mesnikova // Bel. gos. med. un-t. – Minsk, 2005. – 20 s.

4. Novik, A. A., Ionova T. I. Rukovodstvo po issledovaniyu kachestva zhizni v medicine. – 2-e izd. – M.: OLMA Media-grupp, 2007. – 320 s.

5. Ostroumova, O. D. Vliyanie gipotenzivnoj terapii na kachestvo zhizni / O. D. Ostroumova, V. I. Mamaev // Kardiologiya. – 2003. – № 3. – С. 99–102.

6. Hursa, R. V. Kachestvo zhizni ambulatornyh pacientov s arterial'noj gipertenziej: kliniko-demograficheskie paralleli / R. V. Hursa, I. L. Mesnikova, T. P. Pavlovich // Kardiologiya v Belarusi. – 2018. – № 4. – С. 477–491.

7. Hursa, R. V. Metod opredeleniya gemodinamicheskogo fenotipa: Instrukciya po primeneniyu / R. V. Hursa, I. L. Mesnikova, N. M. Eremina, M. V. Vojtikova. – Minsk: BGMU, 2019. – 13 s.

8. Hursa, R. V., Mesnikova I. L. Arterial'naya gipertenziya: gemodinamicheskij fenotip i effektivnost' ambulatornogo medikamentoznogo lecheniya // Medicinskie novosti. – 2020. – № 2. – С. 51–57.

9. Coelho, A. M. Essential arterial hypertension: psychopathology, compliance and quality of life / A. M. Coelho [et al.] // Rev. Port. Cardiol. – 1997. – Vol. 16, № 11. – R. 123–125.

10. What Quality of Life / The WHOQOL Group // World Health Forum. – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 354–356.

Поступила 01.07.2022 г.

*Е. Р. Михнович, Фуад Муса Альмагарбех, П. Д. Городецкий*

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСТАЛЬНЫХ ОСТЕОТОМИЙ СРЕДНИХ ПЛЮСНЕВЫХ КОСТЕЙ ПРИ МОЛОТКООБРАЗНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ПАЛЬЦЕВ СТОПЫ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ МЕТАТАРЗАЛГИИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Цель исследования. Сравнить эффективность дистальной экстензионно-укорачивающей остеотомии (ДЭУО) плюсневых костей и остеотомии Weil при хирургическом лечении молоткообразной деформации средних пальцев стопы и центральной метатарзалгии.*

*Изучены исходы лечения у 80 пациентов (75 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 31 до 79 лет (медиана – 57 [52; 64] лет) на 90 стопах. Пациенты были разделены на 2 группы: группу исследования – 32 человека, где применяли ДЭУО, и группу сравнения – 48 человек, в которой выполняли типичную Weil-остеотомию. Отдаленные результаты изучены в сроки от 6 до 46 месяцев (медиана – 24 [10; 33] месяца). При обследовании определяли вариант молоткообразной деформации, измеряли рентгенометрические показатели стопы, использовали Визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ) и шкалу Американской ортопедической ассоциации стопы и голеностопного сустава для малых пальцев (AOFAS–II–V).*

*После операции в группе исследования медианное значение ВАШ уменьшилось до 1 [0; 1] балла ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения – до 2 [0; 3] баллов ( $p < 0,001$ ). Медиана AOFAS–II–V в группе исследования увеличилась в 2,2 раза и достигла 93 [90; 95] баллов ( $p < 0,001$ ), в группе сравнения она увеличилась лишь до 85 [73; 90] баллов ( $p < 0,001$ ).*

*Полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности ДЭУО плюсневых костей при молоткообразной деформации пальцев и центральной метатарзалгии по сравнению со стандартной Weil-остеотомией. Методика ДЭУО обеспечивает выраженное снижение болевого синдрома (в 6 раз), создает условия для легкого устранения молоткообразной деформации, позволяет улучшить функциональное состояние переднего отдела стопы более, чем 2,2 раза (по данным AOFAS–II–V) и получить положительные исходы лечения в 94,4 % случаев.*

**Ключевые слова:** стопа, молоткообразная деформация пальцев, центральная метатарзалгия, хирургическая коррекция, дистальная экстензионно-укорачивающая остеотомия (ДЭУО), остеотомия Weil.

*E. Mikhnovich, Fuad Almagarbeh, P. Gorodetsky*

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DISTAL OSTEOTOMIES OF THE MIDDLE METATSARS FOR HAMMER TOE DEFORMITY AND CENTRAL METATARSALGIA

*Aim of the study. To compare the effectiveness of distal extension-shortening osteotomy (DESO) of the metatarsals and Weil-osteotomy in the surgical treatment of the middle hammer toe deformity and central metatarsalgia.*

*Treatment outcomes were studied in 80 patients (75 women and 5 men) aged 31 to 79 years (median – 57 [52; 64] years) on 90 feet. The patients were divided into 2 groups: the study group – 32 people, where the DESO was used, and the comparison group – 48 people, in which a typical Weil-osteotomy was performed. Long-term results were studied within 6 to 46 months (median – 24 [10; 33] months). During the examination, a variant of hammertoe deformity was determined, radiometric parameters of the forefoot were measured, the Visual Analogue Scale (VAS)*

for pain and the American Orthopaedic Foot and Ankle Society Lesser Toe Scale (AOFAS–II–V) were used.

After surgery in the study group, the median VAS decreased to 1 [0; 1] points ( $p < 0,001$ ), in the comparison group – up to 2 [0; 3] points ( $p < 0,001$ ). Median AOFAS–II–V in the study group increased by 2,2 times and reached 93 [90; 95] points ( $p < 0,001$ ), in the comparison group it increased only to 85 [73; 90] points ( $p < 0,001$ ).

The received data indicate a higher efficiency of DEMO for hammer toe deformity and central metatarsalgia compared to the standard Weil-osteotomy. The DEMO technique provides a pronounced reduction in pain syndrome (by 6 times), creates conditions for easy elimination of hammer toe deformity, improves the functional state of the forefoot by more than 2,2 times (according to AOFAS–II–V) and obtains positive treatment outcomes in 94,4 % of cases.

**Key words:** foot, hammer toe deformity, central metatarsalgia, surgical correction, distal extension-shortening osteotomy (DESO), Weil-osteotomy.

**М**олоткообразная деформация пальцев является частой патологией стопы у взрослых и встречается у 30 % пациентов с поперечным плоскостопием и hallux valgus [3, 5]. Кроме деформации пальцев, у каждого второго пациента возникает болевой синдром под головками средних плюсневых костей – так называемая перегрузочная центральная метатарзалгия [2, 3, 5]. Остеотомия плюсневой кости по Weil – на сегодняшний день наиболее популярная и распространенная методика в странах СНГ и дальнем зарубежье, позволяющая устранить центральную метатарзалгию и обеспечить коррекцию молоткообразной деформации пальцев стопы [2, 3, 6]. Вместе с тем, несмотря на широкое использование, методика не лишена определенных недостатков. Описано развитие таких осложнений, как «плавающий» (или «флотирующий») палец (от 20 до 36 %), переходная метатарзалгия (до 22,7 %), рецидив метатарзалгии (20,9 %), ригидность сустава (22,5 %) [8, 10].

С целью профилактики данных осложнений были предложены другие варианты дистальных остеотомий средних плюсневых костей, в частности, тройная остеотомия Weil (triple Weil) [6, 7]. Методика предусматривала дополнительное иссечение костного фрагмента прямоугольной формы, что обеспечивало не только укорочение плюсневой кости, но и небольшое приподнимание ее головки к тылу.

На кафедре травматологии и ортопедии УО «Белорусский государственный медицинский университет» предложен метод дистальной экстензионно-укорачивающей остеотомии средней плюсневой кости (ДЭУО), который позволяет как укоротить плюсневую кость, так и эффективно приподнять ее головку к тылу за счет иссечения и удаления треугольного фрагмента, обращенного основанием в тыльную сторону (инструкция по применению МЗ РБ № 074-0622) [4].

**Цель исследования** – сравнить эффективность ДЭУО и стандартной остеотомии Weil при хирургическом лечении молоткообразной деформации средних пальцев стопы и центральной метатарзалгии.

#### Материал и методы

В ходе исследования проведен анализ исходов хирургического лечения 80 пациентов (75 (93,7 %) женщин и 5 (6,3 %) мужчин) в возрасте от 31 до 79 лет (медиана возраста – 57 [52; 64] лет), оперированных в клинике травматологии и ортопедии УО «Белорусский государственный медицинский университет» с 2017 по 2022 годы.

Критериями включения в исследование были: возраст не менее 30 лет, наличие у пациента статического поперечного плоскостопия с вальгусным отклонением I пальца (hallux valgus) и молоткообразной деформацией средних пальцев стопы, присутствие болевого синдрома в переднем отделе стопы – центральной метатарзалгии, отсутствие сопутствующей патологии опорно-двигательного аппарата, оказывающей влияние на походку. Критериями исключения являлись: вторичное поперечное плоскостопие (на фоне ревматоидного артрита, полиомиелита либо травмы), отсутствие болевого синдрома под головками средних плюсневых костей (центральной метатарзалгии), отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании либо невозможность наблюдения за пациентом после операции.

Пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 (исследования) – 32 человека (29 (90,6 %) женщин, 3 (9,4 %) мужчин, медиана возраста 58 [53; 66] лет) и группу 2 (сравнения) – 48 человек (46 (95,8 %) женщин, 2 (4,2 %) мужчин, медиана возраста 55 [51; 62] лет). Группы отличались способом коррекции деформации средних лучей стопы.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Признак	Количество пациентов (n = 80)	Группы пациентов		Статистическая значимость различий
		группа 1 исследования (n = 32)	группа 2 сравнения (n = 48)	
Пол, абс. (%)				
мужской	5 (6,3)	3 (9,4)	2 (4,2)	F = 0,011, p = 0,384
женский	75 (93,7)	29 (90,6)	46 (95,8)	
Возраст, лет, Me [Q25; Q75]	57 [52; 64]	58 [53; 66]	55 [51; 62]	U = 584,5, p = 0,072
Длительность заболевания, лет, Me [Q25; Q75]	6 [5; 8]	6 [5; 7]	7 [5; 9]	U = 641,5, p = 0,215

Примечание: F – коэффициент Фишера; U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости.

В 1-й группе применяли метод ДЭУО средних плюсневых костей, во 2-й – типичную Weil-остеотомию.

Общая характеристика пациентов по группам представлена в таблице 1. Согласно представленным данным, статистически значимых различий по полу (p = 0,384), возрасту (p = 0,072) и длительности формирования молокообразной деформации средних пальцев на момент операции (p = 0,215) пациенты обеих групп не имели.

Объектами исследования являлись стопы пациентов. Состояние стоп оценивали перед операцией и в отдаленном периоде после хирургического вмешательства. При клиническом обследовании определяли деформацию переднего отдела стопы и присутствующие функциональные нарушения. С помощью специального гониометра измеряли величину разгибательной установки молоткообразного пальца в плюснефаланговом суставе (ПФС) и его сгибательной установки в проксимальном межфаланговом суставе (ПМФС), амплитуду пассивных движений в ПФС. Определяли вид молоткообразной деформации II–III–IV пальцев стопы [1, 5].

Для клинико-функциональной оценки использовали анкеты, основанные на рейтинговых шкалах Американской ассоциации ортопедов стопы и голеностопного сустава для «малых» пальцев стопы (AOFAS-II-V) (American Orthopaedic Foot and Ankle Society Lesser Toe Scale) [9]. Уровень болевого синдрома определяли с помощью 10-бальной Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

При рентгенологической оценке измеряли угол вальгусной деформации I пальца (HVA, Hallux Valgus Angle), первый межплюсневый угол (1–2-IMA, 1–2-Intermetatarsal Angle), углы вальгусного отклонения II, III, IV пальцев стопы (2VA, 3VA, 4VA), длину плюсневых костей M1, M2, M3, M4 [3].

Оперативное лечение начинали с коррекции поперечного плоскостопия и вальгусной деформации I пальца. С целью устранения варусного

отклонения I плюсневой кости выполняли различные ее остеотомии, которые в части наблюдений дополняли транспозицией приводящей мышцы большого пальца типа McBride. Для коррекции вальгусного отклонения I пальца применяли методики Schede, Schede–Brandes, корригирующий артродез I ПФС, а также клиновидную остеотомию основной фаланги I пальца по Akin.

После коррекции I луча стопы, приступали к оперативному лечению молоткообразной деформации средних пальцев стопы и центральной метатарзалгии. В группе 1 (исследования, n = 36 стоп) применяли метод ДЭУО II, III и IV плюсневых костей (62 остеотомии), а в группе 2 (сравнения, n = 54 стопы) – стандартную остеотомию по Weil (83 остеотомии). Распределение остеотомий по лучам стопы в обеих группах представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение выполненных остеотомий по лучам стопы в группах

Луч стопы	Количество выполненных остеотомий	
	группа 1 (исследования), (n = 36 стоп), абс. (%)	группа 2 (сравнения), (n = 54 стопы), абс. (%)
II	35 (56,4)	52 (62,7)
III	21 (33,9)	25 (30,1)
IV	6 (9,7)	6 (7,2)
ВСЕГО остеотомий	62 (100,0)	83 (100,0)

Как видно из таблицы, в группе исследования ДЭУО на II луче стопы выполнили в 35 (56,4 %) случаях, на III – в 21 (33,9 %), на IV – в 6 (9,7 %) наблюдениях. Всего произвели 62 ДЭУО на 36 стопах. В группе сравнения Weil-остеотомии II, III и IV плюсневых костей выполнили в 52 (62,7 %), 25 (30,1 %) и 6 (7,2 %) случаях соответственно. Всего произвели 83 остеотомии по Weil на 54 стопах.

Выполнение остеотомии приводило к укорочению плюсневой кости, уменьшало избыточное натяжение разгибательного аппарата, что способствовало устранению молоткообразной деформации пальца. Поэтому для полного устранения

сгибательной контрактуры ПМФС в большинстве случаев достаточно было выполнения его закрытой мануальной реддрессации. Только 6 случаях (9,7 %) в группе исследования и в 13 наблюдениях (15,7 %) в группе сравнения потребовалась дополнительная резекция головки проксимальной фаланги соответствующего пальца.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета программ Excel и Statistica 10,0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели выражали в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей [25 %; 75 %], значения качественных показателей приводили в виде абсолютных данных и процентов – абс. (%). Определение статистически значимых различий между сравниваемыми параметрами до и после оперативного лечения проводили непараметрическим методом с вычислением *T*-критерия Вилкоксона. Сравнение количественных показателей в группах осуществляли по критерию Манна–Уитни (*U*-критерий), качественных показателей – с помощью точного критерия Фишера (*F*) для малых частот и критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Хирургическое лечение проведено на 90 стопах: оперировано 36 стоп в группе исследования и 54 стопы в группе сравнения. Характеристика стоп пациентов обеих групп до хирургического лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3. Характеристика стоп пациентов до операции в группах

Параметры до операции	Количество стоп (n = 90)	Группы пациентов		Статистическая значимость различий по группам
		группа 1 исследования (n = 36)	группа 2 сравнения (n = 54)	
HVA, градусы, Me [Q25; Q75]	29 [22; 36]	32 [26; 38]	29 [22; 36]	$U = 838,0$ , $p = 0,271$
1–2 IMA, градусы, Me [Q25; Q75]	12 [9; 15]	13 [10; 15]	12 [9; 15]	$U = 938,0$ , $p = 0,782$
ВАШ, баллы, Me [Q25; Q75]	6 [5; 7]	6 [5; 7]	6 [5; 8]	$U = 894,0$ , $p = 0,523$
AOFAS-II-V, баллы, Me [Q25; Q75]	40 [30; 50]	42 [30; 50]	40 [30; 45]	$U = 918,0$ , $p = 0,659$

Примечание: *U* – критерий Манна–Уитни; *p* – уровень значимости.

Таблица 4. Характеристика вариантов молоткообразной деформации пальцев до операции в группах

Варианты молоткообразной деформации пальцев	Группа 1 исследования (n = 36)		Группа 2 сравнения (n = 54)		Статистическая значимость различий
	абс.	%	абс.	%	
Разгибательный	12	33,3	15	27,8	$\chi^2 = 0,318$ $p = 0,852$
Сгибательный	11	30,6	18	33,3	
Разгибательно-сгибательный	13	36,1	21	38,9	

Примечание:  $\chi^2$  – критерий хи-квадрат; *p* – уровень значимости.

До операции не было обнаружено значимых различий между группами в степени выраженности поперечного плоскостопия и вальгусной деформации большого пальца, о чем свидетельствовали угловые показатели переднего отдела стопы: HVA ( $p = 0,271$ ), 1–2 IMA ( $p = 0,782$ ). Выраженность болевого синдрома (показатель ВАШ ( $p = 0,523$ )) и клинко–функциональное состояние II–V пальцев стоп перед оперативным лечением (показатель AOFAS–II–V ( $p = 0,659$ )) также значимо не отличались в обеих группах.

Группы наблюдения были полностью сопоставимы и по вариантам молоткообразной деформации средних пальцев стопы ( $p = 0,852$ ) (таблица 4).

Так, разгибательный вариант молоткообразных пальцев констатировали на 12 стопах (33,3 %), сгибательный – на 11 (30,6 %) и разгибательно-сгибательный вариант – на 13 (36,1 %) стопах в группе исследования. В группе сравнения разгибательный вариант молоткообразной деформации наблюдали на 15 стопах (27,8 %), сгибательный – на 18 (33,3 %) и разгибательно-сгибательный вариант – на 21 (38,9 %) стопе.

Отдаленные результаты оперативного лечения проследили у всех 80 пациентов на 90 стопах в сроки от 6 до 46 месяцев. Медиана времени изучения исхода лечения составила 24 [10; 33] месяца.

Динамика интенсивности болевого синдрома в переднем отделе стопы до операции и в отдаленном периоде после вмешательства на основании использования 10-балльной шкалы ВАШ отражена в таблице 5.

Согласно представленным данным, до хирургического вмешательства группы пациентов не отличались по степени выраженности болевых ощущений в стопе ( $p = 0,523$ ). Медианное значение ВАШ в обеих группах было по 6 баллов. После вмешательства в группе исследования медиана уменьшилась до 1 [0; 1] балла ( $p < 0,001$ ), а в группе сравнения – до 2 [0; 3] баллов ( $p < 0,001$ ). При этом между медианными значениями ВАШ после операции в обеих группах выявлены достоверные различия ( $p = 0,012$ ), что свидетельствовало о более выраженном уменьшении болевого синдрома после операции в группе исследования (в 6 раз) по сравнению с группой сравнения (в 3 раза).

Анализ результатов хирургического лечения деформаций переднего отдела стопы с использованием шкалы AOFAS-II-V представлен в таблице 6.

Медианный показатель AOFAS-II-V до операции у пациентов группы исследования был 42 [30; 50] балла, а группы сравнения – 40 [30; 45] баллов, что указывало на отсутствие статистически значимых различий между группами перед опе-

рацией ( $p = 0,659$ ). После хирургического вмешательства медиана AOFAS-II-V в группе исследования увеличилась в 2,2 раза и достигла 93 [90; 95] баллов ( $p < 0,001$ ), в то время, как в группе сравнения она увеличилась лишь до 85 [73; 90] баллов ( $p < 0,001$ ). Представленные данные достоверно свидетельствовали ( $p < 0,001$ ) о лучшем клинико-функциональном результате, полученном в группе исследования, где выполнялась ДЭУО плюсневых костей, по сравнению с группой сравнения, в которой использовалась стандартная методика Weil.

Оценка отдаленных результатов с разделением на 4 группы исходов представлена в таблице 7.

В результате проведенного хирургического лечения в группе исследования были достигнуты следующие отдаленные результаты: отличные – на 11 (30,5 %) стопах, хорошие – на 21 (58,3 %), удовлетворительные – на 2 (5,6 %), неудовлетворительные результаты – на 2 (7,2 %) стопах. В группе сравнения отличные исходы получены на 5 (9,2 %) стопах, хорошие – на 31 (57,4 %),

Таблица 5. Показатель ВАШ в группах до операции и в отдаленном периоде после вмешательства

Показатель ВАШ	Группа 1 исследования (n = 36)	Группа 2 сравнения (n = 54)	Статистическая значимость различий по группам
ВАШ до операции, баллы, Ме [Q25; Q75]	6 [5; 7]	6 [5; 8]	$U = 894,0$ , $p = 0,523$
ВАШ после операции, баллы, Ме [Q25; Q75]	1 [0; 1]	2 [0; 3]	$U = 667,5$ , $p = 0,012$
Статистическая значимость различий по времени	$T = 0,0$ , $p < 0,001$	$T = 5,0$ , $p < 0,001$	-

Примечание: T – критерий Вилкоксона, U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости.

Таблица 6. Показатель AOFAS-II-V в группах до операции и в отдаленном периоде после вмешательства

Показатель AOFAS-II-V	Группа 1 исследования (n = 36)	Группа 2 сравнения (n = 54)	Статистическая значимость различий по группам
AOFAS-II-V до операции, баллы, Ме [Q25; Q75]	42 [30; 50]	40 [30; 45]	$U = 918,0$ , $p = 0,659$
AOFAS-II-V после операции, баллы, Ме [Q25; Q75]	93 [90; 95]	85 [73; 90]	$U = 459,5$ , $p < 0,001$
Статистическая значимость различий по времени	$T = 0,0$ , $p < 0,001$	$T = 2,0$ , $p < 0,001$	-

Примечание: T – критерий Вилкоксона, U – критерий Манна-Уитни; p – уровень значимости.

Таблица 7. Оценка отдаленных результатов лечения по AOFAS-II-V с выделением 4 групп исходов

Оценка по AOFAS-II-V	Группа 1 исследования (n = 36)		Группа 2 сравнения (n = 54)		Статистическая значимость различий по группам
	абс.	%	абс.	%	
Отличный (95–100 баллов)	11	30,5	5	9,2	$\chi^2 = 10,3$ $p = 0,015$
Хороший (75–94 баллов)	21	58,3	31	57,4	
Удовлетворительный (51–74 баллов)	2	5,6	13	24,2	
Неудовлетворительный (50 и менее баллов)	2	5,6	5	9,2	

Примечание:  $\chi^2$ -критерий; p – уровень значимости.

удовлетворительные – на 13 (24,2 %), а неудовлетворительные результаты – на 5 (9,2 %) стопах. В итоге отличные и хорошие результаты после операции в группе исследования получены в 88,8 % случаев, в то время как в группе сравнения – только в 66,6 % наблюдений (на 22,2 % меньше). Кроме того, неудовлетворительные исходы хирургического лечения в группе исследования составили 5,6 %, а в группе сравнения – 9,2 %. Неудовлетворительные результаты были связаны с сохранением исходной метатарзалгии либо возникновением переходной метатарзалгии, рецидивом молоткообразной деформации пальцев или развитием так называемых «плавающих» пальцев, характеризующихся отсутствием контакта с опорной поверхностью [8, 10].

**Выводы.** Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности ДЭУО плюсневых костей при молоткообразной деформации средних пальцев стопы и центральной метатарзалгии, по сравнению со стандартной Weil-остеотомией. Разработанная методика обеспечивает выраженное снижение болевого синдрома в переднем отделе стопы (в 6 раз), создает условия для легкого устранения молоткообразной деформации II, III, IV пальцев, позволяет улучшить функциональное состояние переднего отдела стопы более, чем 2,2 раза (по данным шкалы AOFAS-II-V) и получить положительные исходы лечения в 94,4 % случаев.

## Литература

1. Альмагарбех, Ф. М. Виды молоткообразной деформации пальцев стопы / Ф. М. Альмагарбех, Е. Р. Михнович // Современные технологии в медицинском образовании [Электронный ресурс]: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Республика Беларусь, г. Минск, 1–5 ноября 2021 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. А. Филонюка. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 89–91. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
2. Бобров, Д. С. Перегрузочная метатарзалгия: патогенез, биомеханика и хирургическое лечение (аналитический обзор литературы) / Д. С. Бобров, Л. Ю. Слиняков, Н. В. Ригин // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72, № 1. – С. 53–58.
3. Карданов, А. А. Хирургия переднего отдела стопы в схемах и рисунках / А. А. Карданов. – М.: Издательский Дом «МЕДПРАКТИКА-М», 2012. – 144 с.
4. Метод дистальной экстензионно-укорачивающей остеотомии средней плюснево-костной кости: инструкция по применению № 074-0622, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.06.22 г. / УО «Белорусский государственный медицинский университет»; Е. Р. Михнович, Ф. М. Альмагарбех. – Минск, 2022. – 12 с.
5. Савинцев, А. М. Реконструктивно-пластическая хирургия поперечного плоскостопия / А. М. Савинцев. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 200 с.

6. Barouk, L. S. The Weil lesser metatarsal osteotomy / L. S. Barouk // Forefoot reconstruction. – 2nd ed. – Paris: Springer Verlag, 2005. – P. 115–138.

7. Espinosa, N. A New Approach for the Treatment of Metatarsalgia: The Triple Weil Osteotomy / N. Espinosa, M. S. Myerson, P. F. De Retana [et al.] // Techniques Foot Ankle Surg. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 254–263.

8. Highlander, P. Complications of the Weil osteotomy / P. Highlander, E. Von Herbulis, A. Gonzalez [et al.] // Foot Ankle Spec. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 165–170.

9. Kitaoka, H. B. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes / H. B. Kitaoka, I. J. Alexander, R. S. Adelaar [et al.] // Foot Ankle Int. – 1994. – Vol. 15, № 7. – P. 349–353.

10. Miguez, A. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy / A. Miguez, G. Stullitel, F. Bilbao [et al.] // Foot Ankle Int. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 609–613.

## References

1. Al'magarbeh, F. M. Vidy molotkoobraznoj deformacii pal'cev stopy / F. M. Al'magarbeh, E. R. Mihnovich // Sovremennye tehnologii v medicinskom obrazovanii [Jelektronnyj resurs]: materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posvjashhennoj 100-letiju Belorus. gos. med. un-ta, Respublika Belarus', g. Minsk, 1–5 nojabrja 2021 g. / pod red. S. P. Rubnikovicha, V. A. Filonjuka. – Minsk: BGMU, 2021. – S. 89–91. – 1 jelektron. opt. disk (CD-ROM).

2. Bobrov, D. S. Peregruzochnaja metatarzalgija: patogenez, biomehanika i hirurghicheskoe lechenie (analiticheskij obzor literatury) / D. S. Bobrov, L. Ju. Slinjakov, N. V. Rigin // Vestnik RAMN. – 2017. – T. 72, № 1. – S. 53–58.

3. Kardanov, A. A. Hirurgija perednego otdela stopy v shemah i risunkah / A. A. Kardanov. – M.: Izdatel'skij Dom "MEDPRAKTIKA-M", 2012. – 144 s.

4. Metod distal'noj jekstenzionno-ukorachivajushhej osteotomii srednej pljusnevoj kosti: instrukcija po primeneniju № 074-0622, utv. M-vom zdravooohranenija Resp. Belarus' 16.06.22 g. / UO "Belorusskij gosudarstvennyj medicinskij universitet"; E. R. Mihnovich, F. M. Al'magarbeh. – Minsk, 2022. – 12 s.

5. Savincev, A. M. Rekonstruktivno-plasticheskaja hirurgija poperechnogo ploskostopija / A. M. Savincev. – SPb.: OOO "Izdatel'stvo FOLIANT", 2006. – 200 s.

6. Barouk, L. S. The Weil lesser metatarsal osteotomy / L. S. Barouk // Forefoot reconstruction. – 2nd ed. – Paris: Springer Verlag, 2005. – P. 115–138.

7. Espinosa, N. A New Approach for the Treatment of Metatarsalgia: The Triple Weil Osteotomy / N. Espinosa, M. S. Myerson, P. F. De Retana [et al.] // Techniques Foot Ankle Surg. – 2007. – Vol. 6, № 4. – P. 254–263.

8. Highlander, P. Complications of the Weil osteotomy / P. Highlander, E. Von Herbulis, A. Gonzalez [et al.] // Foot Ankle Spec. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 165–170.

9. Kitaoka, H. B. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes / H. B. Kitaoka, I. J. Alexander, R. S. Adelaar [et al.] // Foot Ankle Int. – 1994. – Vol. 15, № 7. – P. 349–353.

10. Miguez, A. Floating-toe deformity as a complication of the Weil osteotomy / A. Miguez, G. Stullitel, F. Bilbao [et al.] // Foot Ankle Int. – 2004. – Vol. 25, № 9. – P. 609–613.

Поступила 03.08.2022 г.

*Л. Ф. Можейко, У. Ф. Рунец*

## МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАННИХ СРОКОВ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»  
УЗ «1-я городская клиническая больница»*

*Профилактика медицинского аборта – важнейшая составляющая комплекса задач по охране репродуктивного здоровья женщин. Из ежегодно наступающих 210 млн. беременностей в мире 56 млн. заканчиваются медицинским абортом [5]. На долю девочек подросткового возраста приходится до 10 %, при этом большинство абортов проводится методом кюретажа полости матки [4]. В нашей стране проблема абортов особенно актуальна, поскольку по статистике в Республике Беларусь на каждые 100 беременностей приходится примерно 26,6 абортов, в мировом рейтинге Беларусь занимает 5 место по количеству абортов [1].*

*Искусственное прерывание нежелательной беременности нередко приводит к серьезным, иногда необратимым последствиям для девочек-подростков, таким как бесплодие, невынашивание, нарушения менструального цикла, воспалительные заболевания женских половых органов. Доказано, что дети от матерей с искусственным прерыванием беременности в анамнезе, чаще рождаются в состоянии асфиксии, с нарушениями мозгового кровообращения и другой патологией, что приводит к увеличению детской заболеваемости и смертности [4].*

*Особенно велика частота осложнений (55,8 %) после прерывания первой беременности у юных женщин. Кроме того, осложнения медицинского аборта в структуре материнской заболеваемости и смертности достигают 15–30 %. Экономический ущерб от абортов и связанной с ними гинекологической патологии, ежегодно составляет 24 трлн бел. рублей [1, 5].*

**Ключевые слова:** *девушки-подростки, прерывание беременности, реабилитация.*

*L. F. Mozheiko, U. F. Runets*

## MEDICAL REHABILITATION OF ADOLESCENT GIRLS AFTER EARLY TERMINATION OF PREGNANCY

*Prevention of medical abortion is the most important component of the set of tasks for protecting women's reproductive health. Of the 210 million pregnancies that occur annually in the world, 56 million end in medical abortion [5]. Teenage girls account for up to 10 %, with the majority of abortions being performed by curettage of the uterine cavity [4]. In our country, the problem of abortion is especially relevant, because according to statistics in the Republic of Belarus, there are about 26,6 abortions for every 100 pregnancies, in the world ranking Belarus ranks 5th in the number of abortions [1].*

*Artificial termination of an unwanted pregnancy often leads to serious, sometimes irreversible consequences for adolescent girls, such as infertility, miscarriage, menstrual irregularities, and inflammatory diseases of the female genital organs. It has been proven that children from mothers with a history of artificial termination of pregnancy are more often born in a state of asphyxia, with impaired cerebral circulation and other pathologies, which leads to an increase in child morbidity and mortality [4].*

*Especially high is the frequency of complications (55,8 %) after the termination of the first pregnancy in young women. In addition, complications of medical abortion in the structure of maternal morbidity and mortality reach 15–30 %. The economic damage from abortions and related gynecological pathologies annually amounts to 24 trillion rubles. white rubles [1, 5].*

**Key words:** *teenage girls, abortion, rehabilitation.*

Общеизвестно, что здоровье нации определяется здоровьем лиц репродуктивного возраста, состояние которого во многом зависит от условий роста и развития организма в подростковом возрасте. В настоящее время в условиях социально-экономической нестабильности установились негативные тенденции в молодежной среде – получили широкое распространение такие факторы риска, как курение, употребление алкоголя, наркомания, ранняя половая жизнь, приемлемость для большинства юношей и девушек добрачных половых контактов, возрастание значимости сексуальной удовлетворенности, наличие непостоянных или нескольких половых партнеров, случайные половые связи, ухудшающие состояние здоровье подростков. Некоторые исследователи полагают, что в формировании такого поведения в период полового созревания существенная роль принадлежит несоответствию между процессами физического развития, физиологического созревания и социально-нравственным развитием личности. В этот ответственный период жизни немаловажное значение отводится семье, с ее моральными установками и психологическим климатом, а также взаимопониманию с родными и близкими [2].

### Материалы и методы

Нами обследовано 52 девушки подросткового возраста (14–17 лет) после медицинского аборта, не имевших ранее нарушений менструальной функции, согласившихся на участие в исследовании. В основную группу включены 32 юные женщины, которым выполнялся медикаментозный аборт (12), мини-аборт (9) и аборт методом кюретажа полости матки (11). Все девушки-подростки после искусственного прерывания беременности получали реабилитационную терапию: НПВС ацеклофенак 100 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней, в дальнейшем, в течение 6 месяцев – комбинированный оральная контрацептив (КОК) регулон, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Группу сравнения составили 20 девушек после медикаментозного аборта (8), мини-аборта (7) и аборта методом кюретажа полости матки (5) без реабилитационного лечения.

Проводили расчет показателей частоты клинических симптомов, статистическую достоверность различий распределения частот основной и контрольной групп оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , отдельных показателей – с помощью выборочного t-критерия.

Критерии включения пациенток в исследование: первобеременные девушки в возрасте от 14 до 17 лет после неосложненного прерывания беременности путем медицинского аборта в сроке 5–12 недель беременности; отсутствие гинекологической и соматической патологии, инфекционных заболеваний.

Исключались из исследования пациентки с психическими и онкологическими заболеваниями; получавшие другое лечение (витамины, фитопрепараты, гомеопатические средства).

Все девушки вели «менструальный календарь», в котором оценивали общее состояние: наличие клинических проявлений и выраженность синдрома предменструального напряжения (ПМС), характер менструального цикла, объем менструальной кровопотери, боль в молочных железах.

### Результаты и обсуждение

Общеизвестно, что наступление нежелательной беременности у девушек-подростков в большинстве случаев заканчивается ее прерыванием. Несмотря на тот факт, что в последние годы отмечается тенденция к снижению общего количества аборт, их число остается по-прежнему высоким, что неблагоприятно сказывается на репродуктивном здоровье женщины. Осложнения после медицинского аборта часто обусловлены механическим повреждением эндометрия с последующей воспалительной реакцией, гормональными сдвигами, обусловленными физиологическими изменениями, вызванными развивающейся беременностью с последующим искусственным ее прерыванием. Наиболее частыми осложнениями являются нарушения менструальной функции, обострение воспалительных заболеваний органов малого таза, развитие и прогрессирование эндометриоза, дисгормональных заболеваний молочных желез, лейомиомы матки, бесплодия, а также прогрессирование психовегетативного синдрома.

ма, метаболических расстройств, депрессии [4]. Для реабилитации таких пациенток чаще всего применяются комбинированные оральные контрацептивы [3].

Сравнительный анализ частоты послеабортных осложнений и особенностей восстановления функции органов репродуктивной системы у обследованных пациенток явилось основанием для разработки реабилитационных мероприятий, предполагающих профилактику воспалительных осложнений, нарушений менструального цикла, направленных на сохранение фертильной функции в будущем. Клинические наблюдения и результаты исследований позволили предложить метод профилактики нарушений репродуктивной системы после аборта. Учитывая, что после любого прерывания беременности возникает стрессовое состояние с возбуждением гипоталамо-гипофизарной системы и повышенной выработкой стероидных гормонов – глюкокортикоидов и эстрогенов, появляется необходимость в снижении возбудимости гипоталамуса и, соответственно, в предотвращении развития осложнений в органах репродуктивной системы, в первую очередь, в яичниках и эндометрии. В данном случае рекомендовано использование эстроген-гестагенных оральных контрацептивов, которые способствуют адекватной реабилитации функции гипоталамо-гипофизарной системы и восстановлению репродуктивной функции после аборта. Это особенно важно для подростков и молодых женщин, поскольку прерывание первой беременности, наступившей при недостаточно сформированной репродуктивной системе, часто приводит к бесплодию.

При этом, особое место в механизме действия КОК отводится гестагенному компоненту [3]. Для постабортной реабилитации наиболее приемлемо назначение дезогестрела, который является прогестагеном третьего поколения. Дезогестрел обладает высокой прогестагенной активностью при пероральном введении и высокой степенью селективности. Также следует учесть, что после прерывания беременности доза этинилэстрадиола должна быть не менее 30 мкг для достижения наилучшего терапевтического эффекта. Таким требованиям соответствует препарат регулон, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела. Регулон является монофазным гормональным средством, обладающим свойством регуляции функции гипоталамо-гипофизарной системы, снижая гонадотропную активность. Кроме того, прием КОК, содержащих 30 мкг этинилэстра-

диола и 150 мкг дезогестрела после аборта обеспечивает эффективную контрацепцию, поскольку способность к зачатию может восстановиться уже через неделю после аборта. Немаловажной особенностью регулона является его противовоспалительное действие и способность содействовать регенерации эндометрия. Лекарственное средство регулон следует принимать с первого дня после аборта в течение 6 месяцев, что важно для полноценного восстановления эндометрия и менструального цикла.

Таким образом, использование гормонального контрацептива содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела после аборта преследует три цели: предупреждение развития постабортных осложнений, возникновения повторной нежелательной беременности на фоне постабортного стресса и регуляцию менструальной функции.

Как свидетельствуют результаты проведенных нами исследований использование комбинированного орального контрацептива регулон оказывает положительный эффект при дисменорее и предменструальном синдроме. Кроме того, прием регулона в течение 6 месяцев способствует увеличению продукции белков, связывающих половые стероиды, в частности, тестостерона, в результате чего наблюдается выраженный антиандрогенный эффект. Поэтому он особенно рекомендуется молодым женщинам с андрогензависимыми изменениями кожи (акне, себорея, гипертрихоз). Лекарственное средство регулон хорошо переносится, не вызывает побочных реакций, эффективно регулирует менструальную функцию, надежно предупреждает наступление нежелательной беременности.

Одним из важных этапов реабилитации после прерываний беременности является диспансеризация молодых женщин с нереализованной фертильной функцией. Учитывая минимальное влияние на организм пациенток медикаментозного аборта в сроке от 63 дней после последней менструации до первых девяти недель беременности рекомендовали использование комбинированного лекарственного средства для медикаментозного аборта медабон. Никаких осложнений, непосредственно связанных с перенесенным вмешательством среди обследованных нами девушек не было отмечено. Дальнейшее динамическое наблюдение в течение 6-ти месяцев не выявило каких-либо нарушений состояния их здоровья.

Пациенты, перенесшие мини-аборт и аборт методом кюретажа полости матки также находились под диспансерным наблюдением в течение 6 месяцев после прерывания беременности. Следует отметить, что всем женщинам основной группы после медицинского аборта с профилактической целью назначалось нестероидное противовоспалительное средство ацеклофенак в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней, в дальнейшем в течение 6-ти месяцев комбинированный оральная контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела (регулон).

При обследовании девушек через 1 месяц после медицинского аборта различные жалобы предъявляли все пациенты. Наиболее часто на боли в молочных железах указывали 93,75 % женщин основной группы и 95 % женщин группы сравнения, на усталость – 62,5 и 75 % соответственно, повышенный аппетит выявлен у 78,1 и 55 % пациентов обеих групп, боли в пояснице наблюдались у 25 и 55 % девушек соответствующих групп, боли в нижней части живота – у 18,75 и 43,75 % соответственно, акне – у 18,75 и 25 % девушек, отеки век и лица – у 15,63 и 30 % обследованных подростков, головные боли – у 12,5 и 10 % юных женщин основной группы и группы сравнения. Число пациенток, предъявляющих жалобы на нарушения менструальной функции, гиперполименорею, раздражительность, вздутие живота, бессонницу, в обеих группах было минимальным и составило в среднем  $2,5 \pm 1,9$  % случаев в основной группе и  $3,5 \pm 2,3$  % – в группе сравнения.

При обследовании юных пациентов через 3 месяца существенно уменьшилось количество жалоб у пациентов основной группы. Так, жалобы на боли в молочных железах предъявляли 21,88 % женщин, в то время как в группе сравнения этот симптом отметили 60 % пациенток; на усталость жаловались 15,6 % пациенток основной группы и 40 % – группы сравнения; повышенный аппетит отмечен у 15,6 и 25 % женщин соответствующих групп; боли внизу живота регистрировались у 3,12 и 15 % юных пациентов соответственно; акне – у 3,12 и 10 % девушек основной и группы сравнения; отеки лица – в 6,25 и 10 % случаев соответственно; головные боли – у 3,12 % и 15 % женщин соответственно основной группы и группы сравнения. Кроме того, часть симптомов полностью отсутствовала у пациенток основной группы (гиперполименорея, вздутие живота, бессонница), при их сохранении у части девушек, наблюдаемых в группе сравнения.

При обследовании через 6 месяцев после реабилитационной терапии обращало внимание практически полное отсутствие жалоб у юных женщин основной группы (лишь в 3-х случаях сохранялся повышенный аппетит), при достаточно высокой частоте в группе сравнения. Так, боли в молочных железах отмечены в 55 % случаев, раздражительность – в 45 %, повышенный аппетит отмечали 30 % девушек, головная боль наблюдалась у 10 % пациентов, акне и отеки лица отмечали по-прежнему 10 % женщин, наблюдавшихся в группе сравнения без реабилитационного лечения.

Результаты исследования позволяют сделать вывод, что через 6 месяцев после аборта у всех женщин, не прошедших реабилитацию, имелись те или иные жалобы. Кроме того, практически у всех обследованных частота жалоб и их интенсивность не изменялись за последние 3 мес наблюдения (в группе сравнения головная боль – в 15 и 10 % соответственно, мастодиния – в 62,5 и 55 % юных женщин, акне – у 9,38 и 10 % девушек обеих групп).

Следует отметить, что ни в одном случае не зарегистрировано осложнений или побочных реакций, связанных с приемом реабилитационной терапии, включающей НПВС ацеклофенак 100 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней и комбинированный оральная контрацептив регулон, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела в течение 6 месяцев.

Как свидетельствуют результаты проведенного исследования, все женщины после медицинского аборта отмечали ухудшение здоровья, предъявляя значительное количество разнообразных жалоб. У большинства женщин, не получавших реабилитационного лечения, эти жалобы сохранялись в течение всего периода наблюдения. На фоне приема реабилитационной терапии, включающей ацеклофенак 100 мг и комбинированный оральная контрацептив регулон отмечалось существенное улучшение самочувствия уже к 3-му месяцу и практически полное отсутствие жалоб к 6-му месяцу наблюдения.

Несомненно, медицинский аборт ухудшает состояние здоровья женщин, вызывая множественные расстройства: нарушения менструальной функции, мастодинию, развитие абдоминального болевого синдрома, психовегетативные расстройства (раздражительность, головная боль, вздутие живота, усталость, бессонница) и обменные нарушения (повышенный аппетит). Указанные клини-

ческие симптомы выявлялись у всех обследованных женщин без реабилитационной терапии в течение полугода.

Считаем, что каким бы щадящим не был метод прерывания беременности, он является серьезной психологической и физической травмой, гормональным стрессом, нередко являясь фоном для развития серьезных осложнений. Поэтому реабилитационная терапия, особенно у первобеременных женщин с нереализованной репродуктивной функцией, перенесших искусственный аборт, является важной медицинской задачей, способствующей сохранению репродуктивного здоровья и улучшению качества жизни таких женщин.

### Выводы

1. Демографическая ситуация в Республике Беларусь характеризуется ухудшением состояния здоровья населения, увеличением общей смертности, снижением рождаемости, отрицательным приростом населения. В тоже время отмечается довольно высокий процент искусственных абортов в молодежной среде, которые фактически являются основным методом регуляции рождаемости, приносящие невосполнимый вред для здоровья.

2. Следствием незащищенных сексуальных контактов девушек-подростков являются незапланированные беременности, исходы которых имеют негативный характер, как в социальном, так и в медицинском плане (аборты, раннее материнство, непрочные брачные отношения, отказы от детей), в связи с чем в молодежной среде следует более широко рекомендовать использование эффективных и безопасных методов контрацепции.

3. Гормональная контрацепция с использованием КОК регулон, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела хорошо переносится молодыми женщинами, обладает высокой эффективностью, простотой приема, хорошим общим самочувствием и возможностью качественного контроля менструального цикла.

4. Все женщины после медицинского аборта отмечают ухудшение здоровья, предъявляя значительное количество разнообразных жалоб. У большинства женщин, не получавших реабилитационное лечение указанные жалобы сохранялись в течение продолжительного периода.

5. Правильная организация выполнения медицинского аборта с преимущественным проведением медикаментозного прерывания беременности и обязательной последующей реабилитационной терапией позволит врачам акушерам-гинекологам выполнять аборт максимально бережно, снижая число осложнений, сохраняя репродуктивное здоровье и фертильную функцию в будущем.

### Литература

1. Занько, С. Н. Экономический ущерб репродуктивных потерь / С. Н. Занько, С. Д. Шилова // Охрана материнства и детства БГМУ. – 2008. – № 1. – С. 60.
2. Можейко, Л. Ф. Ранние и отдаленные последствия искусственного прерывания беременности в период полового созревания / Л. Ф. Можейко, Е. В. Новикова // БГМУ. – 2010. – № 1. – С. 27.
3. Прилепская, В. Н. Современные принципы консультирования в контрацепции. Гормональная контрацепция / В. Н. Прилепская, П. Р. Абакарова, Е. А. Межевитинова, Э. Р. Довлетханова, Н. М. Назарова // Алгоритмы диагностики и лечения. – 2021. – Приложение № 3.
4. Сандакова, Е. А. Реабилитация женщин после медицинского аборта / Е. А. Сандакова, В. В. Скрябина, О. В. Рылова // ГОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. академика Е. А. Вагнера Росздрава. – 2010. – № 6.
5. Серова, О. Ф. Реабилитация после медицинского аборта – путь к сохранению репродуктивного здоровья женщин. О. Ф. Серова, Т. Н. Мельник // Русский медицинский журнал. – 2007. – № 17. – С. 1266.

### References

1. Zan'ko, S. N. Ekonomicheskiy ushcherb reproduktivnykh poter' / S. N. Zan'ko, S. D. Shilova // Ohrana materinstva i detstva BGMU. – 2008. – № 1. – С. 60.
2. Mozheiko, L. F. Rannie i otdalennye posledstviya iskusstvennogo preryvaniya beremennosti v period polovogo sozrevaniya / L. F. Mozheiko, E. V. Novikova // BGMU. – 2010. – № 1. – С. 27.
3. Prilepskaya, V. N. Sovremennye principy konsul'tirovaniya v kontratshepcii. Gormonal'naya kontratshepciya / V. N. Prilepskaya, P. R. Abakarova, E. A. Mezhevitinova, E. R. Dovlethanova, N. M. Nazarova // Algoritmy diagnostiki i lecheniya. – 2021. – Prilozhenie № 3.
4. Sandakova, E. A. Reabilitaciya zhenshchin posle medicinskogo aborta / E. A. Sandakova, V. V. Skryabina, O. V. Rylova // GOU VPO Permskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya im. akademika E. A. Vagnera Roszdrava. – 2010. – № 6.
5. Serova, O. F. Reabilitaciya posle medicinskogo aborta – put' k sohranenyu reproduktivnogo zdorov'ya zhenshchin / O. F. Serova, T. N. Mel'nik // Russkij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 17. – S. 1266.

Поступила 12.07.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.93>

Мохаммад Али Алькатауне, Е. В. Жук, П. И. Беспальчук,  
А. П. Беспальчук, Шахин Омар

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ТРАНЕКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ТОТАЛЬНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлен сравнительный анализ лабораторных результатов тотального эндопротезирования коленного сустава и послеоперационной кровопотери у 120 больных (24 мужчины и 96 женщин), страдающих гонартрозом, в возрасте от 42 до 86 лет (в среднем 68,8 года), оперированных с введением транексамовой кислоты периартикулярно ( $n = 60$ ) или без него ( $n = 60$ ) в течение 3 дней с момента операции. Периартикулярное введение транексамовой кислоты (ТХА) позволило уменьшить послеоперационную кровопотерю. Оценивая полученные данные, мы определили достоверно меньшую долю случаев в основной группе ( $Hb = 118,3$ ) по сравнению с контрольной группой ( $Hb = 103,3$ ) ( $P < 0,05$ ). Кроме того, не удалось выявить значимой разницы в отношении сопутствующих заболеваний или других побочных эффектов, вызванных транексамовой кислотой.

**Ключевые слова:** коленный сустав, эндопротезирование, транексамовая кислота, гемоглобин, периартикулярная инъекция.

Mohammad Ali Alqatawneh, E. V. Zhuk, P. I. Bespalchuk,  
A. P. Bespalchuk, Shahine Omar

## EFFICACY OF PERIARTICULAR TRANEXAMIC ACID INJECTION IN TOTAL KNEE ARTHROPLASTY

The article presents a comparative analysis of laboratory results of total knee arthroplasty and postoperative blood loss in 120 patients (24 men and 96 women) suffering from gonarthrosis, aged 42 to 86 years (average 68.8 years), operated on with the introduction of tranexamic acid periarticularly ( $n = 60$ ) or without it ( $n = 60$ ) observed for 3 days from the time of surgery. Periarticular injection of tranexamic acid (TXA) made it possible to reduce postoperative blood loss. Assessing the data obtained, we determined a significantly lower proportion of cases in the main group ( $Hb = 118.3$ ) compared to the control group ( $Hb = 103.3$ ) ( $P < 0.05$ ). In addition, it was not possible to identify a significant difference in relation to comorbidities or other side effects caused by tranexamic acid.

**Key words:** knee joint, endoprosthesis, tranexamic acid, hemoglobin, periarticular injection.

Остеоартроз коленного сустава (гонартроз) – хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание, характеризующееся деструкцией суставного хряща, изменениями суставных поверхностей эпифизов костей и околоуставных мягких тканей. Актуальность проблемы возрастает с каждым годом, т. к. растет частота патологии и качество диагностики заболеваний коленного сустава. Тотальное эндопротези-

рование коленного сустава (ТЭКС) – эффективный и зачастую единственный способ восстановления утраченной функции конечности. ТЭКС – реконструктивное хирургическое вмешательство по замене патологически измененных суставных поверхностей сочленяющихся бедренной и большеберцовой костей на искусственные с целью устранения болевого синдрома, восстановления опороспособности нижней конечности и подвиж-

ности коленного сустава [1]. Значительная кровопотеря в интра- и послеоперационном периоде представляет серьезный риск для жизни больных. Эндопротезирование коленного сустава в ряде случаев сопряжено со значительной кровопотерей (20–40 % объема циркулирующей крови), что приводит к значительному послеоперационному снижению уровня гемоглобина [7]. Транексамовая кислота (ТХА) является антифибринолитиком, используемым для уменьшения или предотвращения геморрагических эпизодов, особенно в контексте гиперфибринолитических расстройств. Транексамовая кислота конкурентно и обратимо ингибирует активацию плазминогена посредством связывания в нескольких различных сайтах, включая четыре или пять сайтов с низким сродством и один сайт с высоким сродством, последний из которых участвует в его связывании с фибрином. Связывание плазминогена с фибрином вызывает фибринолиз, занимая необходимые участки связывания. Транексамовая кислота предотвращает растворение фибрина, тем самым стабилизируя сгусток и предотвращая кровотечение [2].

**Цель исследования:** изучить эффективность однократного периартикулярного введения транексамовой кислоты.

### Материал и методы

В проспективное рандомизированное исследование включены результаты обследования и хирургического лечения 24 мужчин и 96 женщин в возрасте от 42 до 86 (в среднем 68,8) лет, которым было выполнено первичное ТЭКС у одного хирурга по поводу гонартроза третьей степени. Пациенты были рандомизированы для проведения эндопротезирования с периартикулярным введением транексамовой кислоты (ТХА) ( $n = 60$ )

или без транексамовой кислоты ( $n = 60$ ). У пациентов были изучены сопутствующие заболевания и исследован уровень гемоглобина (Hb), который измеряли до и после операции.

ТЭКС проводилось в условиях обескровливания путем наложения пневматического жгута (для снижения уровня кровопотери во время операции) на среднюю треть бедра. Выполняли срединный доступ по передней поверхности коленного сустава. Производили медиальную капсулотомию, менискэктомия, иссечение передней крестообразной связки (ПКС), резекцию экзостозов. После рассверливания бедренного канала в него вводили интрамедуллярный направитель, сохраняя вальгус 3–6 градусов. Производили резекцию дистального отдела бедренной кости на 7–9 мм. С помощью экстрамедуллярного шаблона выполняли резекцию проксимального отдела большеберцовой кости. Интактную крестообразную связку сохраняли. Имплантировали бедренный и большеберцовый компоненты. У всех пациентов были использованы цементные протезы с несъемным вкладышем. Надколенник не протезировали, выполняли его краевую резекцию и денервацию. Использовали обильное промывание операционной раны во время операции. Пневматический жгут ослабляли для контроля гемостаза после установки эндопротеза перед ушиванием раны. После зашивания капсулы при сгибании сустава под углом 45 градусов между швами однократно вводили транексамовую кислоту (ТХА) 50 мг/1 мл внутрь суставной капсулы по 20–40 мл. (учитывая объем полости сустава) Затем подкожную клетчатку и кожу ушивали, накладывали асептическую повязку. Для иммобилизации в послеоперационном периоде использовали шину Белера.

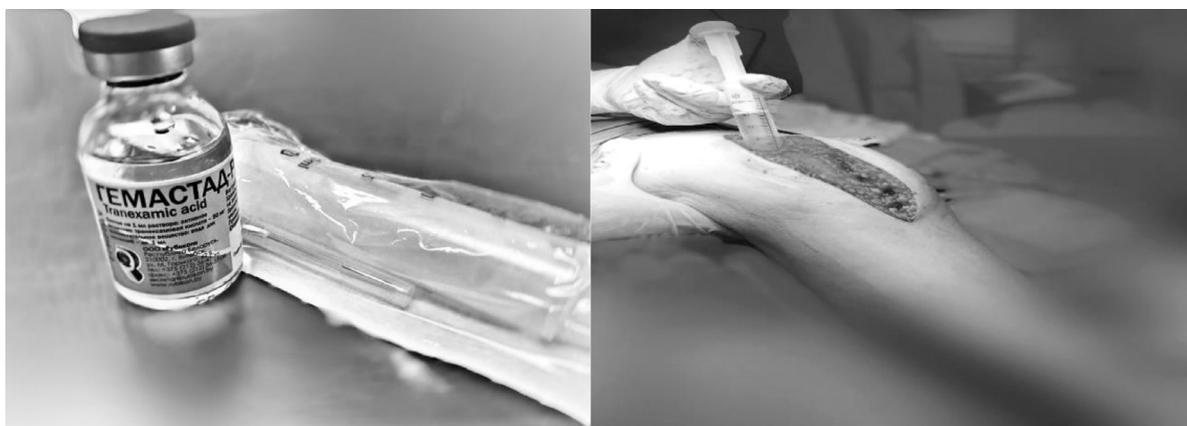


Рисунок 1. Гемастад (транексамовая кислота) и способ внутрисуставного введения

### Результаты и обсуждение

В послеоперационном периоде наблюдения у пациентов оценивали с помощью лабораторного исследования уровень гемоглобина (Hb) и выявленные в предоперационном периоде сопутствующие заболевания, которые наблюдались у 55 пациентов (91,6 %) в основной группе и у 47 пациентов (78,3 %) в контрольной группе такие, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия (таблица 1).

В результате оценки полученных данных мы определили достоверно меньшую долю случаев в основной группе (Hb = 118,3) по сравнению с контрольной группой (Hb = 103,3) ( $P < 0,05$ ). Кроме того, не удалось выявить значимой разницы в отношении сопутствующих заболеваний или других побочных эффектов, вызванных транексамовой кислотой.

Уменьшение кровопотери и потребности в гемотрансфузии при ТЭКС остается серьезной проблемой для хирурга в послеоперационном периоде. За последние десятилетия для достижения этой цели было разработано множество приемов, включая контролируемую гипотензивную анестезию и различные кровосберегающие методики. Кроме того, в последние годы более популярными стали фармакологические подходы. В частности, транексамовая кислота вновь применяется у пациентов, нуждающихся в ортопедической хирургии, при этом многочисленные публикации демонстрируют клиническую и экономическую эффективность этого препарата.

Местная инъекция ТХА считается лучшей для подавления кровотечения, учитывая риск побочных эффектов использования дренажа [6]. Внутрисуставная инъекция ТХА у пациентов, перенесших одностороннее ТЭКС, может значительно снизить послеоперационную кровопотерю и гемотрансфузию и избежать послеоперационных осложнений, связанных с анемией, без повышения риска венозного тромбоза [8]. Внутрисуставная инъекция ТХА в сочетании со сгибанием коленного и тазобедренного суставов под углом  $45^\circ$  может эффективно уменьшить кровопотерю и снижение уровня гемоглобина во время первичного

ТЭКС без дополнительных нежелательных явлений [4]. Периартикулярная инъекция ТХА также эффективна, как и внутрисуставная, для снижения послеоперационной кровопотери при ТЭКС. Оба метода имели статистически значимое преимущество в снижении изменения концентрации гемоглобина, объема суставного дренажа и расчетного объема кровопотери по сравнению с контрольной группой. Периартикулярная инъекция ТХА может значительно снизить необходимость переливания крови по сравнению с контрольной группой [9]. ТХА широко используется почти во всех областях ортопедической хирургии, включая эндопротезирование коленного и тазобедренного суставов, но может ли ТХА негативно влиять на другие аспекты мышечно-скелетной физиологии, такие как заживление костей и сухожилий, пока окончательно не выяснено. На данный момент ТХА продолжает оставаться безопасным и эффективным средством улучшения гемостаза и снижения интраоперационной кровопотери в ортопедической хирургии [3].

Транексамовая кислота все чаще используется в ортопедической хирургии для уменьшения кровопотери; однако есть опасения по поводу риска венозных тромбоэмболических (ВТЭ) осложнений. По этому поводу было выявлено около 140 статей, в которых описаны больше 9000 пациентов, получавших транексамовую кислоту. В частности, некоторые были посвящены тотальному эндопротезированию коленного сустава, тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава и другим операциям, включая реконструкцию передней крестообразной связки, межвертельные переломы и менискэктомии. Протокол внутривенного введения транексамовой кислоты изучался в большинстве статей, как и посвященных также внутрисуставному и пероральному приёмам данного препарата. Не было выявлено различий в отношении тромбоэмболических осложнений между группами пациентов, которым была назначена и применена транексамовая кислота и контрольных групп ни в общей популяции (2,4 % и 2,8 % соответственно), ни в какой-либо подгруппе в зависимости от хирургической

Таблица 1. Результаты оценки лабораторных исследований гемоглобина (Hb) до операции и после операции

Оценка		Основная (ТХА) группа, n = 60	Контрольная группа, n = 60	P. value
Гемоглобин (Hb)	до операции	137,2	138,1	$P > 0,05$
	после операции	118,3	103,2	$P < 0,05$

процедуры и пути введения транексамовой кислоты. В общей хирургической практике растет интерес к использованию транексамовой кислоты, введение которой недавно было расширено от наиболее распространенных процедур по замене суставов до других типов операций. В целом, транексамовая кислота не увеличивала риск осложнений ВТЭ независимо от пути введения, что подтверждает безопасность использования ТХА при ортопедических хирургических вмешательствах на нижних конечностях [5].

Наши данные предоставляют дополнительные доказательства потенциальной эффективности и безопасности транексамовой кислоты у пациентов, и это исследование имеет ограничения. Поэтому оправдано тщательное выявление пациентов, у которых транексамовая кислота может принести наибольшую пользу, то есть пациентов с повышенным риском кровотечения. Необходимы дополнительные исследования не только эффективности и безопасности в конкретных подгруппах, но и оптимальных режимов дозирования. Несмотря на то, что в нашем исследовании не проводились статистические исследования между местным и системным применением ТХА, мы считаем, что локальная ТХА снижает кровопотерю относительно лучше, чем системное применение. Дело в том, что локальное применение проще и удобнее в использовании. Кроме того, поскольку местное применение препаратов легче, чем системное применение, и все еще есть сомнения, что ТХА увеличивает тромбоземболические осложнения при системном введении, мы пришли к выводу, что местное применение ТХА, которое, как известно, имеет скорость системной абсорбции 70 %, может быть более безопасным.

**Выводы.** Основные результаты текущего исследования заключались в том, что транексамовая кислота эффективна в снижении послеоперационной кровопотери. Методика имела статистически значимое преимущество в снижении изменений концентрации гемоглобина и кровопотери в основной группе (Hb = 118,3) по сравнению с контрольной группой (Hb = 103,3) ( $P < 0,05$ ).

Транексамовая кислота эффективно снижает потребность в гемотрансфузии без увеличения риска осложнений, в том числе тромбоземболических осложнений и почечной недостаточности.

## Литература

1. Герасименко, М. А., Белецкий А. В. Патология коленного сустава у детей и пациентов молодого возраста / М. А. Герасименко, А. В. Белецкий. – Минск: Тэхналогія, 2015. – С. 215.
2. Hanson, A. J. Effect of fibrin sealant composition on human neutrophil chemotaxis / A. J. Hanson, M. T. Quinn // J Biomed Mater Res. – 2002. – Vol. 61. – P. 474–81.
3. Haratian, A. Utilization of Tranexamic Acid in Surgical Orthopaedic Practice: Indications and Current Considerations / Aryan Haratian, Tara Shelby, Laith K. Hasan, Ioanna K. Bolia, Alexander E. Weber, Frank A. Petrigliano // Journal Orthopedic Research and Reviews. – 2021. – Vol. 13. – P. 187–199.
4. Jian-Qi, Yang. Reduction of Blood Loss by Intra-articular Injection of Tranexamic Acid Combined with Knee and Hip Flexion at 45° During Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial / Jian-Qi Yang, Lin Yang, Jian-Shao Tan, Kun-Ping Huo, Liang Zhao, Dao-Zhang Cai // Orthop Surg. – 2020. – Vol. 6. – P. 1835–1842.
5. Reale, D. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Davide Reale, Luca Andriolo, Safa Gursoy, Murat Bozkurt, Giuseppe Filardo, Stefano Zaffagnini // Hindawi Bio Med Research International. – 2021. – Vol. 14. – ID 6961540.
6. Ryosuke, Hishimura. The effect of local injection of tranexamic acid into peri-articular tissue versus drain clamping in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial / Ryosuke Hishimura, Tomohiro Onodera, Yasumitsu Ohkoshi, Kazufumi Okada, Masatake Matsuoka, Shinji Matsubara, Koji Iwasaki, Eiji Kondo & Norimasa Iwasaki // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2022. – Vol. 23, № 111.
7. Sehat, K. R. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty / K. R. Sehat, R. L. Evans, J. H. Newman // Correct management of blood loss should take hidden loss into account. J Bone Joint Surg Br. – 2004. – Vol. 86. – P. 561–5.
8. Yang, Yang. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial / Yang Yang, Yong-Ming Lv, Pei-Jian Ding, Jia Li, Zhang Ying-Ze // Eur J OrthopSurgTraumatol. – 2015. – Vol. 1. – P. 135–9.
9. Zhenyang, Mao. A comparative, retrospective study of peri-articular and intra-articular injection of tranexamic acid for the management of postoperative blood loss after total knee arthroplasty / Zhenyang Mao, Bing Yue, You Wang, Mengning Yan, Kerong Dai // BMC Musculoskelet Disord. – 2016. – Vol. 1. – P. 438.

## References

1. Gerasimenko, M. A., Beleckij A. V. Patologiya kolennogo sustava u detej i pacientov mladogo vozrasta / M. A. Gerasimenko, A. V. Beleckij. – Minsk: Tekhnalogiya, 2015. – S. 215.
2. Hanson, A. J. Effect of fibrin sealant composition on human neutrophil chemotaxis / A. J. Hanson, M. T. Quinn // J Biomed Mater Res. – 2002. – Vol. 61. – P. 474–81.
3. Haratian, A. Utilization of Tranexamic Acid in Surgical Orthopaedic Practice: Indications and Current Considerations / Aryan Haratian, Tara Shelby, Laith K. Hasan, Ioanna K. Bolia, Alexander E. Weber, Frank A. Petrigliano // Journal Orthopedic Research and Reviews. – 2021. – Vol. 13. – P. 187–199.

4. *Jian-Qi, Yang*. Reduction of Blood Loss by Intra-articular Injection of Tranexamic Acid Combined with Knee and Hip Flexion at 45° During Primary Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial / Jian-Qi Yang, Lin Yang, Jian-Shao Tan, Kun-Ping Huo, Liang Zhao, Dao-Zhang Cai // *Orthop Surg.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1835–1842.

5. *Reale, D*. Complications of Tranexamic Acid in Orthopedic Lower Limb Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / Davide Reale, Luca Andriolo, Safa GURSOY, Murat Bozkurt, Giuseppe Filardo, Stefano Zaffagnini // *Hindawi Bio Med Research International.* – 2021. – Vol. 14. – ID 6961540.

6. *Ryosuke, Hishimura*. The effect of local injection of tranexamic acid into peri-articular tissue versus drain clamping in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial / Ryosuke Hishimura, Tomohiro Onodera, Yasumitsu Ohkoshi, Kazufumi Okada, Masatake Matsuoka, Shinji Matsubara, Koji Iwasaki, Eiji Kondo & Norimasa Iwasaki // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2022. – Vol. 23, № 111.

7. *Sehat, K. R*. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty / K. R. Sehat, R. L. Evans, J. H. Newman // *Correct management of blood loss should take hidden loss into account // J Bone Joint Surg Br.* – 2004. – Vol. 86. – P. 561–5.

8. *Yang, Yang*. The reduction in blood loss with intra-articular injection of tranexamic acid in unilateral total knee arthroplasty without operative drains: a randomized controlled trial / Yang Yang, Yong-Ming Lv, Pei-Jian Ding, Jia Li, Zhang Ying-Ze // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – 2015. – Vol. 1. – P. 135–9.

9. *Zhenyang, Mao*. A comparative, retrospective study of peri-articular and intra-articular injection of tranexamic acid for the management of postoperative blood loss after total knee arthroplasty / Zhenyang Mao, Bing Yue, You Wang, Mengning Yan, Kerong Dai // *BMC Musculoskeletal Disord.* – 2016. – Vol. 1. – P. 438.

Поступила 05.07.2022 г.

А. Б. Перминов<sup>1</sup>, А. Р. Сакович<sup>2</sup>, Л. Ф. Мишина<sup>1</sup>, Т. А. Коледа<sup>1</sup>

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЕ ПОЗИЦИОННОЕ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЕ ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ (ДППГ) – НАШ ОПЫТ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

ООО «ЛОДЭ», Минск<sup>1</sup>

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>

Наиболее частой причиной системного головокружения является доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ), которое составляет от 17 до 35 % всех периферических вестибулярных расстройств. Основной причиной развития ДППГ является отолитиаз, чаще в заднем полукружном канале. Из 514 обращений с жалобами на ДППГ, в 63,3 % были к оториноларингологу. Среди пациентов преобладали женщины (77,2 %). В структуре заболевания преобладало поражение заднего полукружного канала (82,4 %). По данным анкетирования только 21,3 % врачей-оториноларингологов проводили диагностические и лечебные позиционные пробы и маневры пациентам с рецидивирующим системным головокружением. На дополнительные методы обследования пациентов с ДППГ направляли 31,3 % врачей. К другому специалисту (неврологу, отоневрологу) направляли 32,2 % врачей-оториноларингологов.

**Ключевые слова:** доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение, отолитиаз, диагностические пробы и маневры, лечебные пробы и маневры.

A. B. Perminov, A. R. Sakovich, L. F. Mishina, T. A. Koleda

## BENIGN PAROXYSMAL POSITIONAL VERTIGO (BPPV) – OUR EXPERIENCE IN AMBULATORY PRACTICE

The most common cause of vertigo is benign paroxysmal positional vertigo (BPPV), which accounts for 17 to 35 % of all peripheral vestibular disorders. The main reason for the development of BPPV is otolithiasis, more often in the posterior semicircular canal. Of the 514 complaints of BPPV, 63.3 % went to the otorhinolaryngologist. Among the patients, women predominated (77.2 %). The structure of the disease was dominated by the lesion of the posterior semicircular canal (82.4 %). According to the survey data, only 21.3 % of otorhinolaryngologists performed diagnostic and therapeutic position tests and maneuvers in patients with recurrent systemic vertigo. Additional methods of examination of patients with BPPV were referred to by 31.3 % of doctors. Another specialist (neurologist, otoneurologist) was referred by 32.2 % of otorhinolaryngologists.

**Key words:** benign positional paroxysmal vertigo, otolithiasis, diagnostic tests and maneuvers, treatment tests and maneuvers.

Головокружение как превалирующая жалоба или симптом достаточно часто встречается в практике врачей различных специальностей. В определенных ситуациях головокружение имеет системный характер с ощущением вращения предметов в определенной плоскости и направлении, сопровождающееся иногда ощущением вращения собственного тела пациента. Системное головокружение типично для патологии лабиринта. Наиболее частой причиной системного головокружения

является доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение (ДППГ) [1–4]. Основной причиной развития ДППГ является отолитиаз. По МКБ 10 доброкачественное позиционное доброкачественное головокружение имеет код H81.1 и относится к заболеваниям внутреннего уха.

ДППГ составляет, по данным разных авторов, от 17 до 35 % всех периферических вестибулярных расстройств [2, 3]. Проявляется оно корот-

кими (от нескольких секунд до нескольких минут) приступами системного головокружения, возникающими при перемене положения головы и тела (лежа, при поворотах, вставании, запрокидывании головы или при наклонах). Перед появлением головокружения после укладывания существует латентный период в несколько секунд, а при повторном укладывании характерна адаптация, т. е. выраженность нистагма и головокружения при принятии провоцирующего положения несколько раз подряд может уменьшаться. Сам эпизод головокружения чаще всего длится несколько секунд и редко бывает больше минуты (зависит от типа поражения полукружного канала – каналолитиаза или купулолитиаза и того, какой именно полукружный канал вовлечен в патологический процесс). Выявляемый нистагм обычно ротаторный или горизонтальный, его направление и продолжительность зависит от того, какой полукружный канал вовлечен в процесс. По данным литературы при ДППГ чаще вовлекается задний полукружный канал. Диагноз ставится на основании сочетания анамнеза и положительных диагностических позиционных проб (Дикса-Холлпайка для заднего полукружного канала, Мак-Клюра-Панини (McClure-Pagnini) для горизонтального, позволяющих спровоцировать характерный приступ головокружения с нистагмом, что является одним из ключевых критериев постановки диагноза. Если с помощью позиционных проб удастся спровоцировать головокружение и типичный позиционный нистагм, есть соответствие клинической картины анамнезу и не выявлено других возможных причин головокружения, то никаких других обследований не требуется [5–7].

### Цель исследования

Установить частоту обращения пациентов с доброкачественным позиционным пароксизмальным головокружением на амбулаторном этапе; оценить применяемую лечебно-диагностическую тактику врачами оториноларингологами.

### Материалы и методы

Выполнен анализ случаев ДППГ (по обращаемости пациентов) за 2020 год. Всего обращений с жалобами на ДППГ за 2020 год было 514, из них к оториноларингологу 327 (63,6 %). Общее число пациентов 303, из них мужчин 69 (22,8 %), женщин 234 (77,2 %).

Среднее количество посещений – 1,65; при этом учитывались посещения как к оторинола-

рингологу, так и к терапевту, и к неврологу. Пациентов, обратившихся первично или после консультации другого специалиста к оториноларингологу с подтвержденным ДППГ по критериям соответствия диагнозу – 254 (83,8 %). Помимо стандартного оториноларингологического осмотра с проверкой шепотной речи учитывали наличие позиционного головокружения, рецидивирующего головокружения, что являлось показанием для выполнения диагностических маневров. При необходимости расширения объема обследования кроме диагностических позиционных маневров (Дикса-Холлпайка, Дикса-Холлпайка с глубоким запрокидыванием головы, пробы Мак-Клюра-Панини) выполнялись пробы с быстрым поворотом головы (Хальмаги), проба Де Клейна, гипервентиляционная проба, фистульная проба, тест кривой девиации, оценка спонтанного нистагма, оценка походки (в т. ч. с закрытыми глазами). Для лучшего выявления нистагма применялись очки Френзеля.

Диагноз ДППГ оториноларингологом устанавливался с применением диагностических критериев, перечисленных ниже [1].

Диагностические критерии каналолитиаза заднего полукружного канала:

1. Периодические атаки позиционного головокружения, возникающие при переворачивании на спину, запрокидывании головы, наклонах головы вперед (например, при завязывании шарфов или мытье волос).
2. Продолжительность головокружения менее 1 мин.
3. Позиционный нистагм с латентным периодом от одной до нескольких секунд при выполнении маневра Дикса-Холлпайка или маневра Семонта.
4. Нистагм вертикально-ротаторный, геотропный (направлен вниз – к земле), продолжительностью менее 1 мин.
5. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Для диагностики поражения горизонтального полукружного канала при ДППГ наиболее показателен вращательный тест МакКлюра-Панини. Пациент лежит на спине, врач резко поворачивает его голову на 90° сначала в одну сторону, потом в другую.

Диагностические критерии каналолитиаза горизонтального полукружного канала:

1. Периодические атаки позиционного головокружения, вызванные при укладывании на спину

или при поворотах головы в стороны в положении лежа на спине.

2. Продолжительность атак менее 1 мин.

3. Позиционный нистагм, появляющийся после короткого латентного периода или без него, направлен горизонтально к нижнему уху после поворота головой в обе стороны (нистагм с изменением геотропного направления) и длительностью менее 1 мин. Нистагм более выражен при повороте головы в сторону пораженного уха.

4. Другие причины головокружения и нистагма исключены.

Помимо этого, нами проведено анонимное анкетирование оториноларингологов. Опрос проведен среди 198 врачей, ответы получены от 80 человек. На вопрос о том, какой тактики придерживается анкетированный врач при подозрении на наличие ДППГ у пациента, были получены ответы, представленные в таблице 1.

**Таблица 1. Предпочитаемая тактика при подозрении на доброкачественное позиционное пароксизмальное головокружение по результатам анкетирования врачей-оториноларингологов**

Тактика	n	%
Направляю к неврологу	14	17,5
Направляю к другому оториноларингологу	8	10,0
Направляю к отоневрологу	11	13,7
Самостоятельно провожу диагностические маневры	0	0
Самостоятельно провожу диагностические и лечебные маневры	17	21,3
Направляю на инструментальное обследование (МРТ, УЗИ и/или др.)	25	31,3
Другое	1	1,2
Таких пациентов у меня нет	4	5,0
Итого:	80	100

### Результаты и обсуждение

В структуре заболевания преобладало поражение заднего полукружного канала – 209 пациентов (82,4 %) из 254. Горизонтальный полукружный канал вовлекался в процесс реже – 34 пациента (13,3 %). Сочетанное поражение (поражение двух и более каналов с одной либо с обеих сторон – 11 (4,3 %), в том числе у 1 пациента было выявлено поражение переднего полукружного канала. При выявлении типичной картины ДППГ сразу выполнялись лечебные маневры Эпли, Семонта, Лемперта (BBQ), Яковино, Гуффони, Зумма в зависимости от типа ДППГ (канало- или купулолитиаз) и от пораженного канала. Проводилось разъяснение пациенту сути заболевания. Затем,

в рамках первого же приема повторно контролировали достижение ремиссии диагностическими позиционными маневрами. При двустороннем поражении лечебные маневры начинали с той стороны, на которой симптоматика была более выражена. При выраженной тошноте осмотр прерывался, назначался на другой день. За 40 минут до выполнения маневров пациенту рекомендовался однократный прием дименгидрината в дозе 50 мг. Повторный осмотр назначался через 5–7 дней. При хорошем результате (отсутствие приступов позиционного головокружения, в том числе при диагностических приемах во время осмотра) дополнительные исследования и медикаментозное лечение не назначались. При рецидивирующем течении пациентов обучали упражнениям Брандта-Дароффа, повторно выполняли репозиционные маневры. При отсутствии улучшения, при необходимости дифференциального диагноза или при подозрении на сопутствующие заболевания пациенты направлялись на консультацию невролога, отоневролога.

Анкетирование среди оториноларингологов демонстрирует избыточное использование дополнительных методов диагностики. В настоящий момент в литературе отдельно отмечается отсутствие необходимости в дополнительных исследованиях при соответствии критериям диагноза ДППГ [2, 3, 6]. Несомненно, что для улучшения диагностики и лечения ДППГ, уменьшения количества дополнительных, не всегда необходимых и дорогостоящих исследований требуется введение ДППГ в клинические протоколы диагностики и лечения пациентов с оториноларингологическими заболеваниями с указанием объема обследования.

### Выводы

1. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение – часто встречающееся заболевание. В структуре заболевания превалирует поражение заднего полукружного канала – 82,4 %. Реже выявляется поражение горизонтального полукружного канала – 13,3 % и сочетанное поражение нескольких каналов – 4,3 %.

2. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение чаще встречается у женщин (77,2 %).

3. Диагностические и лечебные маневры при доброкачественном позиционном головокружении в большинстве случаев являются достаточными как для диагностики, так и для лечения.

4. Диагностические маневры должны выполняться всем пациентам с рецидивирующим характером головокружения.

5. Диагностика и лечение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения доступны врачам-оториноларингологам на амбулаторном этапе.

6. Введение доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения в клинические протоколы диагностики и лечения пациентов с оториноларингологическими заболеваниями с указанием критериев диагноза позволит акцентировать внимание врачей-оториноларингологов, а также врачей других специальностей на диагностике и лечении этого состояния.

### Литература

1. Зайцева, О. В. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современное представление о клинике, диагностике, лечении / О. В. Зайцева // Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20, № 9 – С. 47–49.

2. Брандт, Т. Головокружение / Т. Брандт, М. Дитерих, М. Штрупп. – М.: «Практика», 2009. – 200 с. + 1 электр. опт. диск (DVD-ROM).

3. Бронштейн, А. Головокружение / А. Бронштейн, Т. Лемперт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 216 с.

4. Марьенко, И. П. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение: современный взгляд на диагностику, классификацию и лечение / И. П. Марьенко, С. А. Лихачев // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 179–189.

5. Самарцев, И. Н. Головокружение. Патогенетическая реконструкция и практические рекомендации / И. Н. Са-

марцев, С. А. Живолупов. – М.: «Другое издательство», 2019. – 200 с.

6. *Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update)* / N. Bhattacharyya [et al.] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2017. – Vol. 156, № 3 suppl. – P. 1–47.

7. *Оториноларингология: национальное руководство* / В. Т. Пальчун [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп.; под ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 1024 с.

### References

1. Zajceva, O. V. Dobrokachestvennoe paroksizmal'noe pozicionnoe golovokruzhenie: sovremennoe predstavlenie o klinike, diagnostike, lechenii / O. V. Zajceva // *Consilium Medicum*. – 2018. – Т. 20, № 9. – С. 47–49.

2. Brandt, T. Golovokruzhenie / T. Brandt, M. Diterih, M. Shtrupp. – М.: «Praktika», 2009. – 200 s. + 1 elektr. opt. disk (DVD-ROM).

3. Bronshtejn, A. Golovokruzhenie / A. Bronshtejn, T. Lempert. – М.: GEOTAR-Media, 2020. – 216 s.

4. Mar'enko, I. P. Dobrokachestvennoe paroksizmal'noe pozicionnoe golovokruzhenie: sovremennyy vzglyad na diagnostiku, klassifikaciyu i lechenie / I. P. Mar'enko, S. A. Lihachev // *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 179–189.

5. Samarcev, I. N. Golovokruzhenie. Patogeneticheskaya rekonstrukciya i prakticheskie rekomendacii / I. N. Samarcev, S. A. Zhivolupov. – М.: «Drugoe izdatel'stvo», 2019. – 200 s.

6. *Clinical practice guideline: benign paroxysmal positional vertigo (update)* / N. Bhattacharyya [et al.] // *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. – 2017. – Vol. 156, № 3 suppl. – P. 1–47.

7. *Otorinolaringologiya: nacional'noe rukovodstvo* / V. T. Pal'chun [et al.]. – 2-e izd., pererab. i dop.; pod red. V. T. Pal'chuna. – М.: GEOTAR-Media, 2020. – 1024 s.

Поступила 28.04.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.102>

*В. Н. Сидоренко<sup>1</sup>, Е. Б. Карташева<sup>2</sup>, Ж. И. Ковалева<sup>2</sup>,  
А. В. Гудков<sup>2</sup>, В. Ю. Бугров<sup>2</sup>, А. В. Гордиевич<sup>1</sup>*

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

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

*Внематочная беременность продолжает оставаться актуальной в современной гинекологии в виду её непредсказуемости и является серьезной угрозой для жизни женщины, так как ее прерывание нередко сопровождается кровотечением в брюшную полость, которое может приводить к геморрагическому шоку. При отсутствии своевременного лечения возможен летальный исход. В настоящее время не выработан единый подход к лечению пациенток с внематочной беременностью. По данным литературы в разных странах с неодинаковой частотой прибегают к консервативно-выжидательной, медикаментозной, хирургической тактикам лечения.*

*Цель исследования: оценить обоснованность выбора вида оперативного вмешательства для пациенток с трубной беременностью. В статье представлены результаты клинического наблюдения за пациентками с подтвержденным диагнозом трубная беременность. В исследование включено 103 истории болезни пациенток, возраст которых соответствовал репродуктивному возрастному периоду, согласно критериям ВОЗ (15–49 лет) и варьировалась от 23 до 42 лет. На основании объема оперативного вмешательства сформировано 5 групп наблюдения.*

*Проанализирован гинекологический анамнез, жалобы пациенток при обращении в приемное отделение, выполненная лабораторно-инструментальная диагностика в динамике, выбор тактики лечения (органосохраняющая либо радикальная операция). С учетом полученных данных сформированы рекомендации по лечению и наблюдению пациенток с трубной беременностью.*

**Ключевые слова:** *трубная беременность, диагностика, органосохраняющие и радикальные операции.*

*V. N. Sidorenko, E. B. Kartasheva, Zh. I. Kovaleva,  
A. V. Gudkov, V. Yu. Bugrov, A. V. Gordievich*

## **DIFFERENTIAL APPROACH IN THE SURGICAL TREATMENT OF TUBE PREGNANCY**

*Ectopic pregnancy is still actual problem in gynecology nowadays due to its unpredictability and is serious threat for women's life because in the case of interrupt it's accompanied massive bleeding. Without contemporary treatment the death is potential. Nowadays there is no common treatment approach for patients with ectopic pregnancy. According to the literature frequency of treatment tactic is dependent of country.*

*The purpose of the work is to assess the validity of the choice of the type of surgery for patients with ectopic pregnancy. The article presents the results of clinical observation of patients with a confirmed diagnosis of tubal pregnancy. The study included 103 case histories of patients whose age corresponded to the reproductive age period, according to WHO criteria (15–49 years) and ranged from 23 to 42 years. Based on the volume of surgical intervention, 5 observation groups were formed.*

*The gynecological anamnesis, complaints of patients when contacting the emergency department, laboratory and instrumental diagnostics performed in dynamics, the choice of treatment tactics (organ-preserving or radical surgery) were analyzed. Based on the data obtained, recommendations for the treatment and follow-up of patients with tubal pregnancy were formed.*

**Key words:** *tubal pregnancy, diagnostic, conservative and radical operation.*

**В**нематочная беременность – это любая беременность, развивающаяся вне полости матки. Частота внематочной беременности составляет в среднем 1,2–1,4 % по отношению к общему числу беременностей и 0,8–2,4 % по отношению к родам. Внематочная беременность является серьезной угрозой для жизни женщины, так как ее прерывание нередко сопровождается кровотечением в брюшную полость, которое может приводить к геморрагическому шоку. При отсутствии своевременного лечения возможен летальный исход. По данным мировой статистики внематочная беременность является 2-й по распространенности причиной материнской смертности [5].

Развитие беременности в маточной трубе составляет 97 % от общего количества эктопических беременностей: в 55 % случаев от их числа – в ампулярном отделе маточной трубы, в 25 % – в истмическом отделе и в 17 % – в фимбриальном; еще в 3 % случаев беременность развивается в брюшной полости, в яичнике или в шейке матки [1]. По клинической форме трубной беременности выделяют прогрессирующую, нарушенную по типу разрыва маточной трубы, нарушенную по типу трубного аборта, регрессирующую.

Наиболее распространенные жалобы пациенток с трубной беременностью: задержка менструации, кровянистые выделения из половых путей, боли разнообразного характера и интенсивности, иррадиирующие в прямую кишку, лопатку, сочетание вышеперечисленных симптомов. В том числе в клинической картине имеют место ранние признаки беременности (тошнота, рвота, слюнотечение, цианоз слизистых оболочек влагалища и шейки матки, увеличение  $\beta$ -ХГЧ). Таким образом, ввиду разнообразия клинической картины возникает вопрос о верификации диагноза [5].

Для диагностики внематочной беременности используются следующие лабораторно-инструментальные методы: тест для ранней диагностики беременности по определению хорионического гонадотропина (ХГЧ) в моче, ультразвуковое исследование органов малого таза, которое подтверждает наличие трофобласта вне полости матки, определение  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в крови, при ко-

тором выявляют несоответствие между концентрацией гормона и данным сроком беременности, и, иногда, диагностическое выскабливание полости матки.

В диагностике внематочной беременности трансвагинальное ультразвуковое исследование в сочетании с количественным определением  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в динамике обладает чувствительностью около 96 % и специфичностью примерно 97 % случаев [3].

Среди инструментальных методов диагностики беременности наиболее информативным методом является лапароскопия, позволяющая комплексно оценить состояние пациентки с учетом визуализации матки и ее придатков, объем кровопотери и локализацию плодного яйца. Однако на малых сроках не происходит видимая деформация маточной трубы, а также потенциальные осложнения не позволяют рутинно использовать данный метод.

С целью диагностики внутрибрюшного кровотечения прибегают к кульдоцентезу. Однако в настоящее время ввиду развития разрешающей способности трансвагинальных датчиков, позволяющих обнаружить даже минимальное количество жидкости, кульдоцентез используется реже.

Диагностическое выскабливание тела матки в настоящее время используется только в случае, когда внематочная беременность дифференцируется с неполным самопроизвольным абортom либо дисфункциональным маточным кровотечением [5].

В настоящее время не выработан единый подход к лечению пациенток с внематочной беременностью. По данным литературы в разных странах с неодинаковой частотой прибегают к консервативно-выжидательной, медикаментозной, хирургической тактикам лечения.

По данным литературы консервативно-выжидательная тактика является приоритетной при внематочной беременности с низкими или персистирующими значениями  $\beta$ -ХГЧ.

В Великобритании в период с 2005 по 2014 г. проводилось плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в результате которого не было выявлено существенного различия между

группой, получавшей одну дозу метотрексата, и группой, где применялась выжидательная тактика лечения трубной беременности. Следует отметить, что данные выводы применимы только для пациенток с низким уровнем  $\beta$ -ХГЧ ( $<1500$  МЕ/л) [7].

Препаратом выбора для лечения внематочной беременности является метотрексат – цитостатик, антагонист фолиевой кислоты, механизм действия заключается в ингибировании фермента дигидрофолатредуктазы (DHFR), что в свою очередь вызывает истощение кофакторов, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Успешность лечения составляет 93 %. Используется в соответствии с рекомендациями ASRM (2006), ACOG (2015), POAG (2014), RCOG (2016). В Республике Беларусь данный препарат не входит в протокол лечения внематочной беременности, поэтому может применяться лишь off label.

Для проведения медикаментозного лечения важно соблюдение следующих положений: стабильное состояние; отсутствие противопоказаний к проведению терапии метотрексатом (иммунодефицит, анемия, тромбоцитопения, заболеваниями легких, язвенная болезнь, нарушение функции печени и почек, а также во время грудного вскармливания); уровень  $\beta$ -ХГЧ ( $<5000$  МЕ/л); отсутствие сердцебиения у плода; возможность проведения неотложной терапии в случае возникновения осложнений [8].

Однако ввиду наличия большой группы противопоказаний и нежелательных побочных эффектов в виде тошноты, рвоты, реже – гепато- и нефротоксичности, миелосупрессии постоянно ведется поиск альтернативы метотрексату. Так с 2020 года началось исследование летрозолола – ингибитора ароматазы третьего поколения. По результатам первого клинического исследования летрозолола в качестве терапии внематочной беременности, было установлено, что летрозолол так же эффективен, как и метотрексат, с показателем успеха 86 % в обеих группах лечения. Уровни  $\beta$ -ХГЧ снижались быстрее у женщин, получавших летрозолол, чем метотрексат. Препарат не влиял на гематологические параметры, уровень антимюллерова гормона через 3 месяца после лечения [9].

Основным методом лечения при любой форме нарушенной внематочной беременности является хирургический. В настоящее время применяются 2 доступа для лечения внематочной беременности: лапаротомический и лапароскопический.

При наличии геморрагического шока наиболее целесообразным доступом является лапарото-

мия ввиду возможности широкому доступу в брюшную полость и быстрой остановки кровотечения. При разрыве маточной трубы либо трубном аборте с большой кровопотерей показана лапаротомия с тубэктомией, в дальнейшем проведение мероприятий, направленных на борьбу с кровопотерей (плазмотрансфузия, переливание компонентов крови, переливание аутокрови).

Если пациентка гемодинамически стабильна, то предпочтителен лапароскопический доступ, частота наступления повторной трубной беременности при котором ниже, чем при лапаротомическом [2].

Использование лапароскопического метода лечения позволило уменьшить объем оперативного вмешательства, уменьшаются сроки пребывания в стационаре (в среднем до 4-х суток), снижаются послеоперационных осложнений, сокращается продолжительность операции (в среднем 25 мин), косметический эффект, улучшается качество жизни [3].

По объему вмешательства операция может быть органосохраняющая и радикальная (тубэктомия). Предпочтением в хирургическом лечении внематочной беременности отдается органосохраняющим операциям: туботомия, милкинг либо наложение туботубарного анастомоза.

Показаниями к туботомии являются: отсутствие разрыва стенки плодместилища; отсутствие геморрагического шока; необходимость сохранения репродуктивной функции; у пациенток с осложненным гинекологическим анамнезом в сочетании с желанием сохранения репродуктивной функции [2]. Кроме этого необходимым является соблюдение следующих условий: локализация плодного яйца в ампулярном или истмических отделах маточной трубы, отсутствие спаечного процесса в малом тазу, отсутствие признаков хронического воспаления «беременной» трубы, поперечный размер плодместилища не более 35 мм, в анамнезе отсутствуют данные об вмешательствах на оперируемой трубе.

Сохранение репродуктивной функции является наиболее важным аспектом в выборе тактики лечения, однако по данным рандомизированного исследования, у женщин с трубной беременностью и здоровой контралатеральной трубой туботомия существенно не улучшает репродуктивную функцию по сравнению с тубэктомией [10].

К осложнениям туботомии относятся: персистирующий трофобласт, ввиду чего обязательным после операции является контроль  $\beta$ -ХГЧ; внутри-

брюшное кровотечение; повторная внематочная беременность в сохраненной трубе [2].

По данным сравнительного анализа данных методик было установлено, что наложение туботубарного анастомоза несмотря на более высокую техническую сложность (на проведение данного вида операции потребовалось в два раза больше времени), является эффективной альтернативой туботомии. Обе операции не различались по течению послеоперационного периода, уровню послеоперационной боли и значению показателей качества жизни. Однако проведенное исследование подтвердило мнение некоторых исследователей, что наложение туботубарного анастомоза позволяет избежать формирования грубого рубца в маточной трубе, сопровождается менее выраженным спаечным процессом в брюшной полости, не приводит к персистенции трофобласта и сопровождается лучшими исходами в отношении восстановления репродуктивной функции прооперированных женщин. С другой стороны, проведенное исследование показало, что сальпинготомия с последующей эвакуацией плодного яйца имеет преимущество, позволяя при лапароскопии second-look провести повторную реконструктивную операцию на прооперированной маточной трубе, увеличивая шанс пациентки на сохранение функции маточной трубы [4].

Трубная беременность влияет на репродуктивную функцию женского организма. У каждой 4-й женщины, перенесшей эктопическую трубную беременность, наблюдается рецидив заболевания, предикторами которого являются предшествующая маточная беременность, способ лечения, низкий уровень гемоглобина, у каждой 5-й – развитие спаечного процесса в малом тазу, у 60–80 % – развитие вторичного бесплодия.

Таким образом, высокая вероятность развития осложнений по поводу лечения трубной беременности обуславливает совершенствование методов диагностики и лечения, обязательное проведение 2–3 курсов послеоперационной реабилитации, а также выделение групп риска по развитию повторной внематочной беременности.

**Цель исследования:** оценить обоснованность выбора вида оперативного вмешательства для пациенток с внематочной беременностью.

### Материалы и методы

В качестве материала для исследования из 317 случаев трубной беременности выборочным методом были отобраны 103 истории бо-

лезни пациенток в возрасте от 23 до 42 лет, находившихся на стационарном лечении на протяжении 2020 года в учреждении здравоохранения «5 городская клиническая больница» г. Минска. Диагностика включала следующие лабораторно-инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов малого таза, определение  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в крови, кульдоцентез, диагностическую лапароскопию.

В 98,2 % случаев лечение было проведено лапароскопическим доступом, 1,8 % – лапаротомия. По объему оперативного вмешательства: 216 случаев тубэктомии, 17 – туботубарный анастомоз.

Из 103 единиц наблюдения были сформированы 5 групп наблюдения на основании объема оперативного вмешательства: лапароскопическая тубэктомия (ЛС ТЭ), лапароскопическая туботомия (ЛС ТТ), лапаротомическая тубэктомия (ЛТ ТЭ), лапароскопическое наложение тубо-тубарного анастомоза (ТТА), лапароскопическое выдавливание (милкинг, М).

Таблица 1. Группы наблюдения в зависимости от объема оперативного вмешательства

Вид оперативного вмешательства	N	%
Всего прооперировано	103	100,0
Лапароскопическая тубэктомия	52	50,5
Лапароскопическая туботомия	25	24,3
Лапаротомическая тубэктомия	3	2,9
Наложение тубо-тубарного анастомоза	12	11,7
Милкинг	11	10,7

**Результаты.** Во всех 5-х группах средний возраст пациенток соответствовал репродуктивному возрастному периоду, согласно критериям ВОЗ (15–49 лет) и варьировалась от 23 до 42 лет. Гинекологический анамнез был наиболее отягощен в группе ЛС ТЭ ( $63,46 \pm 6,78$  %), наименее в ТТА ( $41,67 \pm 14,87$  %).

Таблица 2. Паритет родов в группах наблюдения

Объем вмешательства	Группа					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
ЛС ТЭ	13	12	10	7	5	3
ЛС ТТ	13	12	5	4	1	
ЛТ ТЭ	2	1				
ТТА	4	3	3	1	1	
М	3	6	1	1		

Внематочная беременность встречается в анамнезе  $23,08 \pm 5,09$  % пациенток из группы ЛС ТЭ,  $24,0 \pm 8,72$  % – ЛС ТТ;  $16,67 \pm 11,23$  – ТТА.

Жалобы пациенток при поступлении: задержка менструации 69,9 % (по данным литерату-

ры 73 %), кровянистые выделения из половых путей 62,1 % (по данным литературы 71 %), боли различного характера и интенсивности 54,37 % (по данным литературы 68 %), сочетание 3-х симптомов 21,36 %.

При осмотре в приёмном отделении при картине геморрагического шока (учащение ЧСС, падение артериального давления, по результатам общего анализа крови: лейкоцитоз (нейтрофилез, лимфоцитопения), нормохромная анемия – эритроцитопения, снижение гемоглобин, снижение уровня гематокрита (картина острой постгеморрагической анемии)) ЛТ ТЭ была приоритетом в выборе тактики лечения. В 2-х из 3-х наблюдаемых случаях кровопотеря составила более 1000 мл. Для гемотрансфузии были использованы переливание эритроцитарной массы и эритроцитарной массы + плазмы. Перед выпиской лабораторные показатели пациенток стабилизировались.

Кровопотеря во время операции в группе ЛС ТЭ составила  $209,62 \pm 33,9$  мл, ЛС ТТ –  $54,6 \pm 20,24$  мл, ТТА –  $55,83 \pm 8,48$  мл, М –  $89,18 \pm 21,51$  мл. Из данных групп только в группе ЛС ТЭ 1 пациентке понадобилась гемотрансфузия (кровопотеря более 1000 мл).

Установлена прямая умеренная корреляция между количеством лейкоцитов и объемом кровопотери ( $r_{xy} = 0,58$ ,  $m_r = 0,71$ ), а также обратная умеренная корреляция с количеством гемоглобина ( $r_{xy} = -0,42$ ,  $m_r = 0,08$ ), с гематокритом ( $r_{xy} = -0,51$ ,  $m_r = 0,08$ ).

Всем пациенткам в ходе обследования был взят анализ крови на определение уровня  $\beta$ -ХГЧ. Максимальный уровень  $\beta$ -ХГЧ сыворотки крови предоперационного периода был в группе ЛС ТЭ и составил  $1480,77 \pm 355,36$ . При консервативных вмешательствах в группах ЛС ТТ, М средний уровень  $\beta$ -ХГЧ был на уровне  $597,05 \pm 203,23$ .

Корреляции между уровнем  $\beta$ -ХГЧ и объемом кровопотери не выявлено ( $r_{xy} = 0,19$ ).

В послеоперационном периоде на 2–2 сутки в случае органосохраняющих вмешательствах для диагностики персистенции хориона проводи-

лось повторное определение  $\beta$ -ХГЧ. Показатель снизился минимум в 2 раза, средний показатель составил  $214,48 \pm 90,96$ , что свидетельствует об эффективности проведенного лечения.

В независимости от выбора тактики лечения заключение УЗИ ОМТ соответствовал диагнозу: внематочная беременность. Локализация внематочной беременности преобладала в ампулярном отделе во всех группах исследования, что соответствует данным литературы.

Послеоперационные осложнения в виде анемии легкой и средней степени тяжести были выявлены у всех пациенток группы ЛТ ТЭ и у 14 пациенток из группы ЛС ТЭ (26,92 %). Анемии в других исследуемых группах не было выявлено. Известно о повторном обращении 1 пациентки из группы ЛС ТТ по поводу персистирующего хориона.

Эктопическую беременность подозревают при обращении женщины репродуктивного возраста с жалобами на тазовые боли различного характера и интенсивности, кровянистые выделения из половых путей, задержку менструального цикла, или в состоянии геморрагического шока, независимо от анамнеза половой жизни, контрацепции, менструальной функции, данных обследования.

Неблагоприятными предикторами при поступлении являются низкие показатели уровня гемоглобина и гематокрита, высокий уровень лейкоцитов. Уровень  $\beta$ -ХГЧ не влияет на послеоперационное течение.

Большую часть оперативных вмешательств по поводу внематочной беременности составляют лапароскопические сальпингэктомии. Лапаротомические тубэктомии используются только при разрыве маточной трубы или трубном аборте со значительной кровопотерей (клиника геморрагического шока).

Дифференцированный подход к выбору хирургического лечения нужно проводить с учетом возможностей проведения данной операции, анамнеза женщины, желания продолжать репродуктивную функцию.

Таблица 3. Жалобы при поступлении в группах наблюдения

Объем вмешательства	Нарушение МЦ, %	Задержка menses в днях	Боль внизу живота, %	Кровянистые выделения, %
ЛС ТЭ	$3,85 \pm 2,85$	$8,44 \pm 1,07$	$61,54 \pm 6,81$	$65,38 \pm 6,66$
ЛС ТТ	$4,0 \pm 2,9$	$8,76 \pm 1,42$	$36,0 \pm 9,8$	$68,0 \pm 9,52$
ЛТ ТЭ	0	0	100,0	$66,67 \pm 33,33$
ТТА	0	$7 \pm 2,29$	$58,33 \pm 14,87$	$58,33 \pm 14,87$
М	0	$7,63 \pm 1,95$	$45,45 \pm 15,75$	$36,36 \pm 15,21$

Таким образом, высокая вероятность развития осложнений при трубной беременности (40,19 %) диктует необходимость совершенствование методов диагностики и лечения, а также обязательное проведение 2–3 курсов послеоперационной реабилитации в течение года и выделения групп риска по развитию повторной внематочной беременности.

### Литература

1. *Акушерство и гинекология* № 3 (5), 2014 [Электронный ресурс] / гл. ред.: Г. Т. Сухих, Г. М. Савельева, В. Е. Радзинский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
2. *Внематочная (эктопическая) беременность*. Клинические рекомендации, РФ 2017.
3. *Сутугина, О. Н., Шубин Л. Б.* Оперативное лечение внематочной беременности: особенности различных видов хирургических // *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. – 2020. – Т. 22, № 10.
4. *Фетищева, Л. Е., Мозес В. Г., Мозес К. Б.* Сравнительный анализ эффективности двух техник эндоскопического органосохраняющего оперативного лечения эктопической трубной беременности // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2019. – № 15 (1). – С. 14–18.
5. *Шеечная беременность – дифференцированный подход к органосохраняющим операциям* / В. Н. Сидоренко, Е. Ф. Подрезенко, И. А. Табакова, Н. А. Шнайдер // *Медицинский журнал*. – 2022. – № 1(79). – С. 133–141.
6. *Эктопическая беременность: современная концепция: учеб.-метод. пособие* / О. А. Пересада [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2020. – 42 с.
7. *Lozeau, A. M., Potter B.* Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy // *Am. Fam. Phys.* – 2005. – Vol. 72, № 9. – P. 1707–1714.
8. *Jurkovic, D., Memtsa M., Sawyer E., Donaldson A. N. A., Jamil A., Schramm K., Sana Y., Otify M., Farahani L., Nunes N., Ambler G., Ross J. A.* Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – Vol. 49, Issue 2. – P. 171–176.
9. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al.*
10. *Auger, N., Ayoub A., Wei S. Q.* Letrozole: future alternative to methotrexate for treatment of ectopic pregnancy? – 2020.
11. *Dr Femke Mol, Ph. D. Norah M van Mello, Ph.D Annika Strandell, Ph.D Karin Strandell, MD Davor Jurkovic, MD Jackie*

Ross, MD et al. Salpingotomy versus salpingectomy in women with tubal pregnancy (ESEP study): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9927). – P. 483–1489.

### References

1. *Akusherstvo i ginekologiya* № 3 (5), 2014 [Elektronnyj resurs] / gl. red.: G. T. Suhij, G. M. Savel'eva, V. E. Radzinskij. – M.: GEOTAR-Media, 2014.
2. *Vnematochnaya (ektopicheskaya) beremennost'. Klinicheskie rekomendacii*, RF 2017.
3. *Sutugina, O. N., Shubin L. B.* Operativnoe lechenie vнемatochnoj beremennosti: osobennosti razlichnyh vidov hirurgicheskij // *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal "Pul's"*. – 2020. – Vol. 22, № 10.
4. *Fetishcheva, L. E., Mozes V. G., Mozes K. B.* Sravnitel'nyj analiz effektivnosti dvuh tekhnik endoskopicheskogo organosohranyayushchego operativnogo lecheniya ektopicheskoy trubnoj beremennosti // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. – 2019. – № 15 (1). – P. 14–18.
5. *Cervical pregnancy – a differentiated approach to organ-preserving operations* / V. N. Sidorenko, E. F. Podrezenko, I. A. Tabakova, N. A. Schneider // *Medical Journal*. – 2022. – № 1(79). – P. 133–141.
6. *Ektopicheskaya beremennost': sovremennaya koncepciya: ucheb.-metod. posobie* / O. A. Peresada [et al.]. – Minsk: BelMAPO, 2020. – 42 s.
7. *Lozeau, A. M., Potter B.* Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy // *Am. Fam. Phys.* – 2005. – Vol. 72, № 9. – P. 1707–1714.
8. *Jurkovic, D., Memtsa M., Sawyer E., Donaldson A. N. A., Jamil A., Schramm K., Sana Y., Otify M., Farahani L., Nunes N., Ambler G., Ross J. A.* Single-dose systemic methotrexate vs expectant management for treatment of tubal ectopic pregnancy: a placebo-controlled randomized trial // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – Vol. 49, Issue 2. – P. 171–176.
9. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine et al.*
10. *Auger, N., Ayoub A., Wei S. Q.* Letrozole: future alternative to methotrexate for treatment of ectopic pregnancy? – 2020.
11. *Dr Femke Mol, Ph.D Norah M van Mello, Ph. D. Annika Strandell, Ph.D Karin Strandell, MD Davor Jurkovic, MD Jackie*

Поступила 28.06.2022 г.

*И. В. Ядевич, В. В. Кончак, Н. Н. Черченко*

## РЕВИЗИЯ ТРАВМАТИЧЕСКИХ РАН С ИЗВЛЕЧЕНИЕМ ИЗ НИХ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ С ПОМОЩЬЮ АВТОРСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*Травматические повреждения с наличием раневого канала и инородными телами являются тяжёлыми повреждениями, нередко приводящими к значительным разрушениям органов и тканей. Своевременно выполненная ревизия раны в сочетании с эрадикацией инородного тела напрямую определяют хорошие результаты в дальнейшем заживлении раны. Наличие осколков и инородных тел в раневом канале обуславливает необходимость их извлечения с минимальной травматизацией ткани в связи с близким расположением сосудистых и нервных структур, а значит повышенным риском их ятрогенного повреждения, при этом известные хирургические инструменты не позволяют этого достичь в должной степени.*

**Цель.** Разработка инструментов, применимых для ревизии ран с инородным телом в раневом канале с последующим его извлечением в различных анатомических областях.

**Материалы и методы.** Методом цифрового моделирования спроектированы и в последствии изготовлены опытные образцы инструментов. Проведена экспериментальная апробация разработанных инструментов. Материалом для исследования послужил биологический материал, предоставленный кафедрой нормальной анатомии БГМУ.

**Результаты.** Разработаны инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел; хирургический крючок для ревизии травматических ран. Оба устройства удобны в работе, при этом гарпунообразная форма рабочей части инструментов позволяет успешно удалить инородное тело из раневого канала с минимальной деформацией при проведении манипуляции, снизить пене-трационную силу, что снижает травматичность прохождения инструмента в тканях и обеспечивает целостность близлежащих структур с более быстрым заживлением раны.

**Заключение.** Разработанные инструменты эффективны при ревизии травматических ран и извлечении костных отломков и инородных тел из них.

**Ключевые слова:** раны, инородные тела, хирургическая обработка ран, ревизия ран, инструмент.

*I. V. Yadevich, U. V. Kanchak, N. N. Cherchenko*

## REVISION OF TRAUMATIC WOUNDS AND EXTRACTION OF FOREIGN BODIES FROM THEM USING AUTHOR'S INSTRUMENTS

*Traumatic injuries with the presence of a wound channel and a foreign body are severe injuries, often leading to significant damage to organs and tissues. Timely wound revision in these situations, in combination with foreign body eradication, directly determines good results in further wound healing. The presence of fragments and foreign bodies in the wound canal necessitates their extraction with minimal tissue trauma due to the close location of vascular and neural structures, which means an increased risk of iatrogenic damage, while the known surgical instruments do not allow this to be achieved duly.*

**Aim.** Development of instruments applicable for the revision of wounds with a foreign body in the wound channel, as well as with its subsequent extraction, used in various types of access and various anatomical areas.

**Materials and methods.** Using the method of digital modeling, prototypes of instruments were designed and subsequently manufactured. Experimental testing of the developed tools has been carried out. The material for the study was cadaveric material provided by the Department of Normal Anatomy of the Belarusian State Medical University.

**Results.** The instrument for revision of traumatic wounds of the maxillofacial region and extraction of foreign bodies from them and the surgical hook for revision of traumatic wounds have been developed. Both devices are convenient in operation, while the harpoon-like shape of the working part of the instruments allows you to successfully extract a foreign body from the wound channel with minimal deformation during manipulation, reduce the penetration force, which reduces the trauma of the instrument passing through the tissues, which ensures the integrity of nearby structures and fast wound healing.

**Conclusion.** The developed instruments are effective in the revision of traumatic wounds and the extraction of bone fragments and foreign bodies from them.

**Key words:** wounds, foreign bodies, surgical treatment of wounds, revision of wounds, instrument.

Травматические повреждения с наличием раневого канала и инородным телом являются тяжёлыми повреждениями, нередко приводящими к значительным повреждениям органов и тканей. Вопрос о ревизии раны и удалении инородного тела решается индивидуально после установления хода раневого канала, ориентировочных размеров и локализации инородного тела. Своевременно выполненная манипуляция в данных ситуациях в сочетании с эрадикацией инородного тела напрямую определяют хорошие результаты в дальнейшем заживлении раны [1].

В структуре травм мирного и военного времени огнестрельные и неогнестрельные повреждения конечностей занимают существенное место (от 60 до 80 %). Особенности частоты возникновения тяжелых повреждений связаны с локализацией и характером травмы (магистральные сосуды, кости, большие массивы мягких тканей, огнестрельное или неогнестрельное повреждение) [1, 2].

Неогнестрельная травма мягких тканей составляет 40–50 %, однако повреждения в мирное время, как правило, являются результатом механического воздействия тупого или плоского ранящего предмета [3]. Наиболее частые виды травм в мирное время: бытовая (62 %), транспортная (17 %), производственная 12 % (промышленная и сельскохозяйственная), уличная (5 %) и спортивная (4 %) [4].

Стоит отметить, что сегодня «огнестрельная травма» является проблемой не только военной медицины, но и гражданского здравоохранения. В конце XX века в мире отмечен резкий рост числа огнестрельных повреждений среди мирного населения. При этом огнестрельные ранения в мирное время встречаются как в развиваю-

щихся, так и в развитых странах [5, 6]. Так, согласно литературным данным, ежегодная летальность от огнестрельных ранений в США на рубеже веков сравнима с общей численностью потерь американской армии во время войны во Вьетнаме (1961–1973) [7].

Среди общей совокупности раненных очень важно выделить группу раненых с изолированным повреждением мягких тканей. По имеющимся данным, изолированные ранения мягких тканей наблюдаются в 2 раза чаще, чем ранения, сочетающиеся с повреждением костей, и составляют до 70 % ранений. На это соотношение следует обратить особое внимание, так как раненые с изолированным повреждением мягких тканей в большинстве случаев могут быть отнесены к группе легко раненых [8].

Наличие осколков и инородных тел в раневом канале обуславливает необходимость их извлечения с минимальной травматизацией ткани в связи с близким расположением сосудистых и нервных структур, а значит повышенным риском их ятрогенного повреждения, при этом известные хирургические инструменты не позволяют этого достичь в должной степени.

**Цель.** Разработка инструментов, применимых для ревизии ран с инородным телом в раневом канале с последующим его извлечением в различных анатомических областях.

### Материал и методы

Методом цифрового моделирования на базе пакета прикладного программного обеспечения “Autodesk Inventor Pro” был спроектированы и в последствии изготовлены опытные образцы инструментов. Проведена экспериментальная апроба-

ция разработанных инструментов. Материалом для исследования послужил биологический материал, предоставленный кафедрой нормальной анатомии БГМУ. Смоделированы раны в носогубном треугольнике и подглазничной области. В раны помещены инородные тела (пластик, металл, стекло, ткань, камень, бумага). Экспериментальное исследование проводилось в строгом соответствии с действующими нормативно-правовыми актами, локальными документами учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и требованиями биоэтики. Интеллектуальная собственность на разработанные инструменты защищена патентами Республики Беларусь на полезную модель [9, 10].

### Результаты и обсуждение

Разработан инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел, состоящий из рукоятки, расположенной в проксимальной части инструмента, проводника и заостренной рабочей части, находящейся на дистальном конце проводника. Инструмент выполнен из стальной проволоки, при этом рукоятка инструмента выполнена скрепкообразной по типу плоской скрепки, проводник выполнен дугообразным и имеет радиус кривизны  $R = 17^\circ$ , а рабочая часть инструмента имеет гарпунообразную форму (рисунок 1) [9].

Конструктивное выполнение инструмента позволяет быть удобным в работе, поскольку плоская рукоятка скрепкообразной формы хорошо фиксируется пальцами руки хирурга и предотвращает проворачивание инструмента вокруг своей

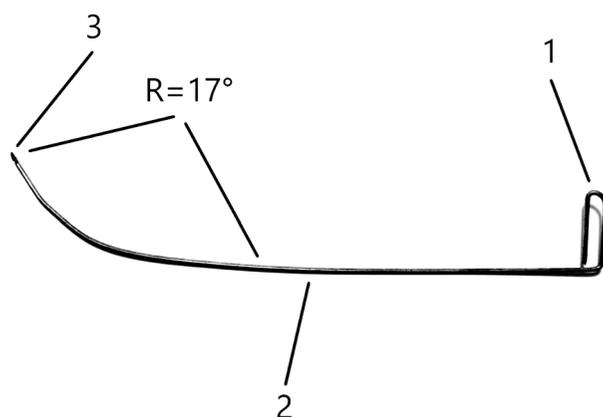


Рисунок 1. Инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел: 1 – скрепкообразная рукоятка инструмента, 2 – проводник, 3 – заостренная рабочая часть гарпунообразной формы

оси при ревизии раны. Радиус кривизны проводника рассчитан на основании антропометрических данных лица среднестатистического пациента, что обуславливает возможность получения удобного доступа к инородному телу в раневом канале для любого пациента. Гарпунообразная форма рабочей части инструмента позволяет относительно легко извлечь инородное тело из раневого канала. Поскольку весь инструмент выполнен из стальной проволоки, он обладает необходимым запасом прочности при проведении указанных манипуляций, доступен для стерилизации в автоклавах и сухожаровых шкафах, прост в изготовлении, долговечен. Инструмент используется следующим образом. При обследовании пациента с травмой мягких тканей инструмент вводят рабочей частью в раневую канал. Для этого хирург удерживает инструмент пальцами, держась за скрепкообразную рукоятку. Затем с помощью инструмента хирург проводит ревизию раневого канала, аккуратно перемещая рабочую часть инструмента по ходу раневого канала. Наличие проводника с радиусом изгиба  $17^\circ$  дает возможность свободно осуществлять перемещение рабочей части по раневому каналу без затруднения для хирурга и с относительно низкой травматичностью для пациента, что снизит риск послеоперационных осложнений. При выявлении инородного тела, а таковыми могут быть отломки кости, пластмассовые, каменные, металлические и др. фрагменты, травмировавшие пациента, хирург осторожно с помощью гарпунообразной рабочей части захватывает инородное тело и извлекает его по ходу раневого канала. После извлечения инородного тела, в случае его наличия или отсутствия, рану закрывают шовным материалом. При этом стоит отметить, что при использовании инструмента минимизируются контакт с тканью и ее деформация при проведении манипуляции, снижается пенетрационная сила, что обеспечивает снижение травматичности прохождения инструмента в тканях, благодаря чему достигается целостность близлежащих структур и более быстрое заживление раны.

Смоделированы раны в носогубном треугольнике и подглазничной области. В раны помещены инородные тела (пластик, металл, стекло, ткань, камень, бумага). Эксперимент заключался в извлечении инородных тел в извлечении данных инородных тел с помощью разработанного устройства (рисунок 2).



Рисунок 2. Использование инструмента в эксперименте



Рисунок 3. Извлечение инородного тела из смоделированного травматического повреждения кисти руки

В свою очередь была также смоделировано травматическое повреждение верхней конечности (кисти руки) и проведено извлечение инородного тела (рисунок 3).

По результатам эксперимента отмечены удобство и эффективность применения разработанного инструмента. Рабочая часть инструмента ввиду своих конструктивных особенностей позволяет хорошо фиксировать удаленные инородные тела из раневых полостей. Инструмент показал хорошие качества в аспекте извлечения обломков из узких раневых каналов, где существуют ограничения для классических инструментов, применяемых при ревизии ран. При этом отмечалась недостаточная прочность инструмента при не-

обходимости манипуляций в крупных массивах плотных тканей, в частности, на кисти, а также недостаточно крупный размер рабочей части при наличии крупных инородных тел.

На основе инструмента для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел был разработан хирургический крючок для ревизии травматических ран, состоящий из рукоятки, проводящей и гарпунообразной рабочей части [10]. Инструмент изготовлен из стальной заготовки диаметром 5 мм, при этом проводниковая часть выполнена в форме усеченного конуса с заужением в дистальном направлении с конечным диаметром 1 мм (рисунок 4).

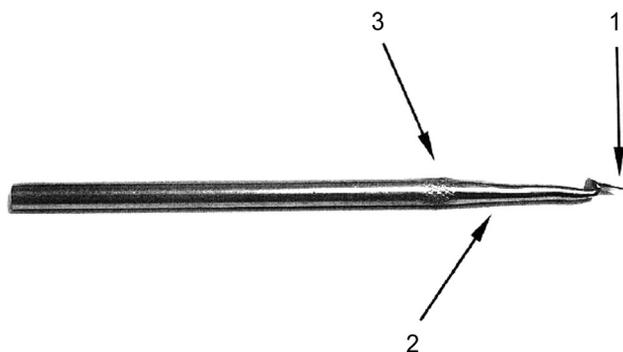


Рисунок 4. Хирургический крючок для ревизии травматических ран: 1 – рабочая часть гарпунообразной формы, 2 – проводниковая часть, 3 – рукоятка инструмента

Наличие гарпунообразной формы рабочей части инструмента позволяет относительно просто проводить ревизию между структурами в топографических пространствах и извлекать инородное тело из раневого канала. Диаметр рукоятки в 5 миллиметров значительно усиливает прочностные характеристики инструмента и исключает деформацию инструмента при работе с ним. Поскольку весь инструмент выполнен из стальной заготовки, он обладает необходимым запасом прочности при проведении указанных манипуляций, доступен для стерилизации в автоклавах и сухожаровых шкафах, прост в изготовлении, долговечен.

Использование хирургического крючка для ревизии травматических ран аналогично инструменту для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел.

### Заключение

Разработан инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел [9]. Изготовлен опытный образец и проведена экспериментальная апробация, с учётом результатов которой разработан и изготовлен хирургический крючок для ревизии травматических ран [10]. Оба устройства удобны в работе, при этом гарпунообразная форма рабочей части инструментов позволяет успешно удалить инородное тело из раневого канала с минимальной деформацией при проведении манипуляции, снизить пенетрационную силу, что снижает травматичность прохождения инструмента в тканях, что обеспечивает целостность близлежащих структур и более быстрое заживление раны. Оба инструмента могут быть использованы

для извлечения костных отломков и инородных тел из различных травматических ран. При этом при наличии небольших ран с мелкими инородными телами в областях со сложным топографо-анатомическим соотношением тканей, например, в челюстно-лицевой области, предпочтительно использовать инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел. В случае необходимости работы с более плотными массивами тканей, а также при наличии крупных инородных тел в раневом канале, следует использовать хирургический крючок для ревизии травматических ран.

### Литература

1. Неотложная медицинская помощь / под ред. Дж. Э. Тинтинalli, Рл. Кроума, Э. Руиза. – М.: Медицина, 2001. – 472 с.
2. Джанелидзе, Ю. Ю., Постников Б. Н. Ожоги / Ю. Ю. Джанелидзе, Б. Н. Постников // Опыт советской медицины в ВОВ 1941–45 гг. – 1951. – Т. 1. – С. 332–425.
3. Тимофеев, А. А. Челюстно-лицевая хирургия: учебник / А. А. Тимофеев. – Молодечно: Типография «Победа», 2020. – 831 с.
4. Чудаков, О. П. Травматические повреждения мягких тканей челюстно-лицевой области. Клиника, диагностика, лечение: учеб.-метод. пособие / О. П. Чудаков, Т. Б. Лючик, В. А. Маргунская [и др.]. – Минск: БГМУ, 2002. – 58 с.
5. Белоусов, А. Е. Использование лучевого лоскута предплечья в пластической хирургии конечностей / А. Е. Белоусов // Вестн. хир. – 1987. – Т. 138, № 5. – С. 100–103.
6. Sevin, K. Applications of free scapular flap / K. Sevin // Handchir Mikrochir Plast Chir. – 1993. – Vol. 25, № 3. – P. 148–151.
7. Bower, G. W. Small fragment wounds: biophysics and pathophysiology / G. W. Bowyer, G. J. Cooper, P. Rice // J Trauma. – 1996. – № 3. – P. 159–164. – DOI: 10.1097/00005373-199603001-00035.
8. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия: рук. для врачей / под ред. В. Н. Балина, Н. М. Александрова. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 573 с.
9. Инструмент для ревизии травматических ран челюстно-лицевой области и извлечения из них инородных тел: патент Республики Беларусь на полезную модель 12050: МПК А 61В 17/02 / И. В. Ядевич, Н. Н. Черченко; заявители и патентообладатели И. В. Ядевич, Н. Н. Черченко. – № 20180304; заявл. 06.11.2018, опубл. 30.08.2019, Бюл. № 4. – 3 с.
10. Хирургический крючок для ревизии травматических ран: патент Республики Беларусь на полезную модель 12727: МПК А 61В 17/50 / И. В. Ядевич, Н. Н. Черченко, В. В. Кончак, П. И. Беспальчук; заявители и патентообладатели И. В. Ядевич, Н. Н. Черченко, В. В. Кончак, П. И. Беспальчук. – № 20210090; заявл. 08.04.2021, опубл. 30.10.2021, Бюл. № 5. – 3 с.

### References

1. Emergency medical care / ed. J. E. Tintinally, Rl. Crome, E. Ruiz. – M.: Medicine, 2001. – 472 p.

2. *Janelidze, Yu. Yu.*, Postnikov B. N. Burns / Yu. Yu. Janelidze, B. N. Postnikov // Experience of Soviet medicine in WWII 1941-45. - 1951. - T. 1. - S. 332-425.

3. *Timofeev, A. A.* Maxillofacial surgery: textbook / A. A. Timofeev. - Molodechno: Printing House "Pobeda", 2020. - 831 p.

4. *Chudakov, O. P.* Traumatic injuries of soft tissues of the maxillofacial region. Clinic, diagnostics, treatment: textbook.-method. allowance / O. P. Chudakov, T. B. Lyudchik, V. A. Margunskaya [et al.]. - Minsk: BGMU, 2002. - 58 p.

5. *Belousov, A. E.* The use of the radial flap of the forearm in plastic surgery of the extremities / A. E. Belousov // Vestn. hir. - 1987. - T. 138, № 5. - S. 100-103.

6. *Sevin, K.* Applications of free scapular flap / K. Sevin // Handchir Mikrochir Plast Chir. - 1993. - Vol. 25, № 3. - P. 148-151.

7. *Bower, G. W.* Small fragment wounds: biophysics and pathophysiology / G. W. Bowyer, G. J. Cooper, P. Rice //

J Trauma. - 1996. - № 3. - P. 159-164. - DOI: 10.1097/00005373-199603001-00035.

8. *Clinical operative maxillofacial surgery: hands. for doctors* / ed. V. N. Balin, N. M. Alexandrova. - St. Petersburg: SpetsLit, 2005. - 573 p.

9. *Instrument for revision of traumatic wounds of the maxillofacial region and extraction of foreign bodies from them: patent of the Republic of Belarus 12050: IPC A 61B 17/02* / I. V. Yadevich, N. N. Cherchenko; applicants and patentees I. V. Yadevich, N. N. Cherchenko. - № 20180304; app. 06.11.2018, publ. 30.08.2019, Bul. № 4. - 3 p.

10. *Surgical hook for revision of traumatic wounds: patent of the Republic of Belarus 12727: IPC A 61B 17/50* / I. V. Yadevich, N. N. Cherchenko, U. V. Kanchak, P. I. Beshpalchuk; applicants and patent holders I. V. Yadevich, N. N. Cherchenko, U. V. Kanchak, P. I. Beshpalchuk. - № 20210090; app. 04.08.2021, publ. 30.10.2021, Bul. № 5. - 3 p.

Поступила 25.03.2022 г.

И. А. Козыро<sup>1</sup>, А. Г. Белькевич<sup>1</sup>, Ю. Л. Шинкоренко<sup>2</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОЙ ХЛОРИДНОЙ ДИАРЕИ

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

Врожденная хлоридная диарея (ВХД, врожденная хлоридорея или синдром Дарроу-Гэмбла) – вариант тяжелого синдрома мальабсорбции электролитов, передающийся по аутосомно-рецессивному типу наследования и проявляющийся обильным водянистым стулом с массивной потерей хлоридов и дегидратацией. Новорожденные с данным заболеванием требуют адекватной заместительной терапии с первых часов жизни, так как ее отсутствие приводит к выраженным электролитным нарушениям и обезвоживанию. Однако описаны случаи ВХД, при которых младенцы выживали без лечения, но в дальнейшем у них наблюдалась задержка темпов физического и психо-моторного развития, поражение почек и гиперальдостеронизм как результат гипохлоремии, гипокалиемии и метаболического алкалоза.

В статье представлены данные о патогенезе, клинической картине, диагностических критериях и симптоматической терапии ВХД, а также результаты собственного наблюдения за пациентом с ВХД.

**Ключевые слова:** алкалоз, гипокалиемия, гипохлоремия, диарея.

I. A. Kazyra<sup>1</sup>, A. G. Bialkevich<sup>1</sup>, Y. L. Shynkarenka<sup>2</sup>

## CLINICAL CASE OF CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA

Congenital chloride diarrhea (CCD, congenital chloridorrhea and syndrome Darrow-Gamble) is variant of a severe syndrome of electrolyte malabsorption transmitted by autosomal recessive inheritance and manifested by profuse watery stool with massive loss of chlorides and dehydration. Newborn children with CCD need adequate replacement treatment from the first hours of life to prevent electrolyte disorders and dehydration. However, CCD cases, when newborn babies survived even without therapy, were described. But further growth delay, retardation of psychomotor development, nephropathy and hyperaldosteronism was observed as a result of hypochloremia, hypokalemia and metabolic alkalosis.

The article describes a pathogenesis, clinical picture, diagnostic criteria, symptomatic therapy and results of our own observation of patient with CCD.

**Key words:** alkalosis, hypochloremia, hypokalemia, diarrhea.

Врожденные хронические диареи являются редкими и трудными для диагностики и лечения заболеваниями. Среди данной патологии наиболее часто встречаемыми являются: врожденная натриевая диарея, врожденный дефицит сахароза-изомальтазы, врожденная мальабсорбция глюкозы-галактозы и врожденный дефицит лактазы.

В 1945 г. D. Darrow and J. Gamble одновременно описали два случая нового заболевания, названного врожденным алкалозом с диареей

или врожденной хлоридной диареей. Через двадцать лет, акцентируя внимание на семейном анамнезе, финские ученые предположили генетическую природу ВХД, а в качестве лечения стали рекомендовать заместительную терапию NaCl и KCl, что было использовано в последующем для предотвращения метаболического дисбаланса, обеспечения нормального роста и развития детей с ВХД [2, 8].

В настоящее время во всем мире зарегистрировано более 250 случаев ВХД. Хотя единичные

случаи заболевания встречаются на всех континентах, географическое распределение ВХД неравномерно. 1/5 часть всех пациентов проживает Финляндии, что составляет от 1:30 000 до 1:40 000 (1–2 новорожденных с ВХД в год). Другими странами с заболеваемостью ВХД выше среднего являются Польша (1:200 000), Кувейт и Саудовская Аравия (от 1:3200 до 1:5000), что объясняется большим количеством кровнородственных браков в Персидском регионе. Однако точные цифры заболеваемости на популяционном уровне остаются неопределенными [1, 7, 8].

В 2021 г. L. D. Meglio с соавторами провели систематический обзор 57 статей о ВХД, опубликованных в период с 1965 по 2019 гг. в PUBMED и EMBASE. Проведен анализ следующих данных 193 пациентов с ВХД: анамнестические и клинические особенности, тактика ведения и последующего наблюдения. Наиболее распространенными анамнестическими признаками были отягощенная наследственность по хронической диарее (44,4 %), кровное родство родителей (75,0 %), многоводие (98,3 %), преждевременные роды (78,6 %) и отсутствие мекония (60,7 %). Средний возраст манифестации ВХД составил 6,63 дня, возраст на момент постановки диагноза – 60 дней. Все пациенты получали заместительную терапию NaCl и/или KCl. Об уменьшении симптомов во взрослом возрасте сообщалось в 91,3 % случаев. Наиболее распространенными осложнениями были задержка темпов физического развития (21,6 %) и хроническая болезнь почек (17,7 %). Проведенный анализ большой популяции свидетельствует о необходимости более эффективных стратегий ведения ВХД. Тщательное наблюдение не только педиатров, но и врачей других специальностей является обязательным для лечения этого состояния [5].

*Врожденная хлоридная диарея* – редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена *SLC26A3*, расположенного на хромосоме 7q31 и кодирующего трансмембранный белок в клетках подвздошной и толстой кишки. Генетический дефект синтеза протеина приводит к нарушению всасывания хлоридов в кишечнике и секреции бикарбоната, а тяжелая диарея вызывает значительные потери воды и электролитов, уменьшение объема циркулирующей крови, гиперренинэмию, гиперальдостеронизм, потерю калия почками и в ряде случаев развитие нефропатии [3, 4, 6, 8].

Для ВХД характерны такие пренатальные особенности, как многоводие и расширение петель кишечника плода при ультразвуковом исследовании (УЗИ) к концу второго триместра. Преждевременные роды (в основном за 14 дней до предполагаемого срока), отсутствие мекония и вздутие живота, иногда приводящее к подозрению на кишечную непроходимость и неоправданное хирургическое вмешательство, дают возможность предположить ВХД у новорожденного. Однако у младенца с ВХД обильная диарея может оставаться незамеченной в течение некоторого времени из-за водянистого содержимого, напоминающего мочу [5].

При отсутствии лечения развивается чрезмерная потеря жидкости, снижение веса, обезвоживание и желтуха. Гипонатриемия ( $\text{Na}^+$  в сыворотке крови  $< 130$  ммоль/л) и гипохлоремия ( $\text{Cl}^-$  в сыворотке крови  $< 100$  ммоль/л) сопровождаются метаболическим алкалозом, активацией ренин-ангиотензиновой системы и гипокалиемией. Электролитный дисбаланс в сочетании с тяжелым обезвоживанием обычно приводит к летальному исходу в течение первых недель или месяцев жизни [6].

*Диагноз* врожденной хлоридной диареи основывается на:

- 1) данных анамнеза;
- 2) типичной клинической картине;
- 3) высокой концентрации  $\text{Cl}^-$  в фекалиях, превышающей 90 ммоль/л после коррекции дефицита жидкости и электролитов [5].

Однако стоит отметить, что чрезмерный объем или недостаток солевых растворов уменьшают диарею, что приводит к снижению  $\text{Cl}^-$  в кале до 40 ммоль/л. В таких случаях для диагностики необходимы повторные пробы фекалий [5].

*Дифференциальный диагноз* включает:

- 1) другие наследственные и секреторные диареи (щелочные фекалии при данных заболеваниях исключают возможность ВХД);
- 2) болезнь Гиршпрунга;
- 3) адреногенитальный синдром;
- 4) синдром Барттера [1].

*Лечение.* В раннем неонатальном периоде внутривенное введение солевых растворов постепенно сменяется 3–4-разовым пероральным приемом. В младенческом возрасте предпочтение отдается 0,7 % NaCl и 0,3 % KCl с оптимальной дозировкой по  $\text{Cl}^-$  6–8 ммоль/кг/сут, тогда как после первых трех лет жизни рекомендуется

использовать более концентрированные растворы (по  $\text{Cl}^-$  3–4 ммоль/кг/сут). Необходимо отметить, что превышение количества солевого раствора усиливает диарею за счет осмотических механизмов [5, 7, 8].

Несмотря на терапию, дефект транспорта анионов, опосредованный мутацией гена *SLC26A3*, остается в кишечнике и диарея сохраняется. Хотя относительное количество стула уменьшается с возрастом, потеря электролитов, особенно  $\text{Cl}^-$ , является непрерывной. Если дозировка солевых растворов недостаточна, гипохлоремия и активная реабсорбция  $\text{Cl}^-$  как в дистальном отделе толстой кишки, так и в дистальном отделе нефрона приводят к образованию мочи, свободной от  $\text{Cl}^-$ . Соответственно, адекватная экскреция  $\text{Cl}^-$  с мочой в дополнение к нормальному электролитному и кислотно-щелочному статусу подтверждает эффективность проводимой терапии [5, 7, 8].

Острые кишечные и респираторные инфекции при ВХД могут привести к опасным осложнениям из-за склонности к быстрому обезвоживанию и гипокалиемии, поэтому оптимальным методом лечения ВХД является внутривенное восполнение потерь жидкости и электролитов. В то время как другие диарейные заболевания характеризуются ацидозом, основной особенностью острой дегидратации при ВХД является метаболический алкалоз, следовательно, терапия должна быть без бикарбоната [5, 8].

*Прогноз.* Оптимальная и своевременно назначенная в детском возрасте комбинированная терапия  $\text{NaCl}$  и  $\text{KCl}$  защищает от распространенных осложнений ВХД: постоянной дегидратации и гипозлектролитемии, замедления темпов физического и психо-моторного развития, поражения почек. У взрослых пациентов главной целью ведения ВХД является не только прием солевых растворов, но и ранняя диагностика и лечение внекишечных проявлений заболевания (паховые грыжи, хроническая болезнь почек, гиперурикемия, мужское бесплодие) [3, 5].

#### *Клинический случай*

Мальчик М. 27.10.2018 г. р. от 2 беременности, 2 срочных родов путем кесарева сечения в сроке 35 недель. Масса тела при рождении – 3620 г, длина тела – 51 см. Оценка по шкале Апгар 5/ИВЛ. В течение 3 недель ребенок находился в отделении выхаживания новорожденных, выписан домой под наблюдение участкового педиатра.

Акушерско-гинекологический анамнез отягощен: с 23 недели беременности при УЗИ плода диагностирована высокая кишечная непроходимость и полидактилия левой стопы, с 25 недели – многоводие, herpes labialis во втором триместре.

13.04.2019 г. в возрасте 5 месяцев мальчик заболел острой респираторной инфекцией, на фоне которой появились слабость и отказ от еды. По тяжести состояния ребенок госпитализируется в УЗ «4-я городская детская клиническая больница» г.Минска, где по результатам кислотно-основного состояния (КОС) выявлен метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипохлоремия (КОС от 23.04.2019: pH – 7,58, бикарбонат – 34 ммоль/л, основания – 7,3 ммоль/л, калий – 2 ммоль/л, хлориды – 88 ммоль/л). Для дальнейшего обследования с диагнозом синдром Бартера? ребенок перевелся в Республиканский центр детской нефрологии и заместительной почечной терапии (ЗПТ).

24.04–13.05.2019 г. – первая госпитализация мальчика в Республиканский центр детской нефрологии и ЗПТ. Состояние при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии тяжелое, стабильное. В сознании, реагирует на зов, крик громкий, отмечается мышечная гипотония. Кожные покровы бледные, на лице папулезная сыпь с шелушением, полидактилия левой стопы. Слизистые чистые, влажные. Отеков нет. Тоны сердца громкие, ритмичные систолический шум в 1 и 5 точках. ЧСС – 128 в минуту. АД – 115/75 мм рт. ст. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 32 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул 1–2 раза в сутки, кашицеобразный, желтый, без патологических примесей. Суточный диурез около 700 мл.

Масса тела – 7540 г (25–75 центили), длина тела – 67 см (25–75 центили). Физическое развитие среднее, гармоничное.

Общий анализ крови (ОАК) от 24.04.2019: снижение гемоглобина до 104 г/л, тромбоцитоз ( $787 \cdot 10^9/\text{л}$ ), остальные показатели в пределах возрастной нормы; от 13.05.2019: тромбоцитоз ( $537 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинофилия (8 %).

Общий анализ мочи (ОАМ) от 24.04.2019 и 29.04.2019 – без патологии.

Биохимический анализ крови (БАК) от 24.04.2019, 06.05.2019 и 13.05.2019 – без патологии.

Показатели КОС за время госпитализации представлены на рисунке 1.

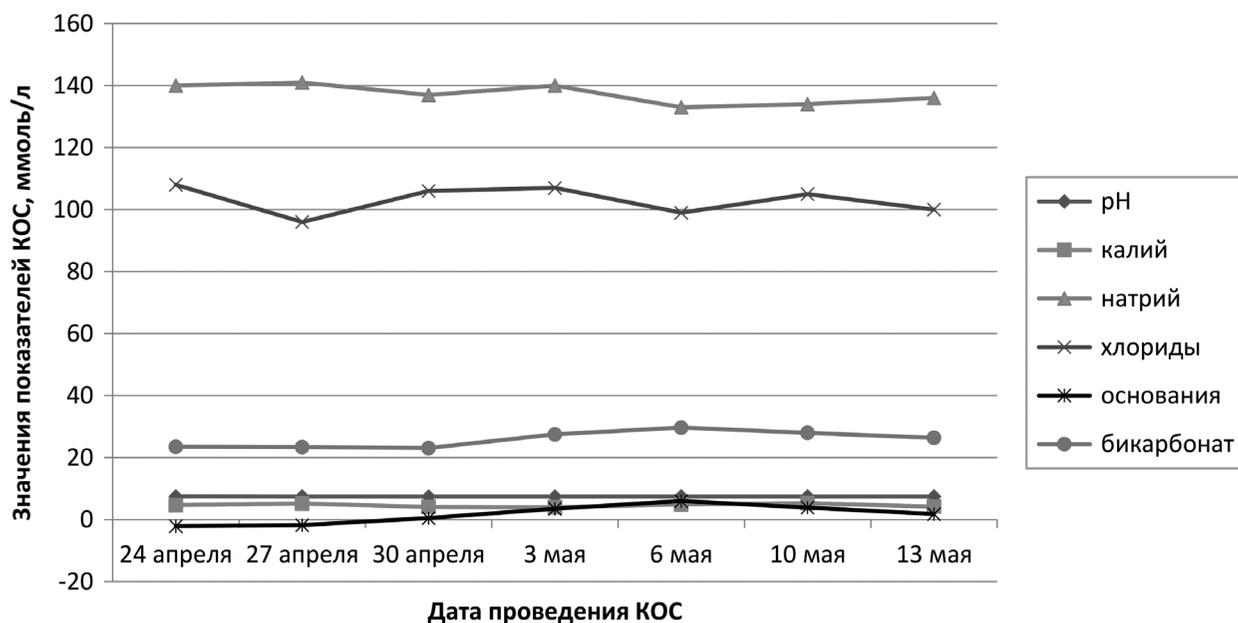


Рисунок 1. Динамика показателей КОС на фоне проводимой терапии при первой госпитализации

УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и мочевыделительной системы (МВС), нейросонография от 25.05.2019 – без экоструктурной патологии.

Электрокардиография (ЭКГ) от 25.04 и 29.04.2019, холтеровское мониторирование от 10.05.2019 – без патологии.

Эхокардиоскопия с исследованием дуги аорты и сосудов брюшной аорты от 25.04.2019: бicuspidальный аортальный клапан; функционирующее овальное окно (ФОО) диаметром 2,0 мм; структурная аномалия сердца – несколько дополнительных хорд полости левого желудочка (ДХПЛЖ).

Осмотр кардиолога 13.05.2019: ВПС: бicuspidальный аортальный клапан. МАРС: ФОО. ДХПЛЖ.

Уролог от 02.05.2019: физиологическое сужение крайней плоти.

Невролог от 24.04.2019: задержка темпов моторного развития вследствие энцефалопатии смешанного генеза.

Гормональное исследование от 22.04.2019: уровень ренина и альдостерона в пределах возрастной нормы.

С учетом жалоб (слабость, отказ от еды), анамнеза заболевания (появление жалоб на фоне переносимой ОРИ), анамнеза жизни (преждевременные роды, герпетическая инфекция, высокая кишечная непроходимость и многоводие при УЗИ плода), данных осмотра (мышечная гипотония, высыпания на коже лица с шелушением), лабораторных данных (в КОС – метаболический алкалоз, гипокалиемия и гипохлоремия, в ОАК – снижение гемоглобина), результатов инструментальных

методов, заключений врачей-специалистов выставлен диагноз:

основной: Тубулопатия: синдром Бартера (N25.8);

сопутствующий: Множественные врожденные пороки развития: бicuspidальный аортальный клапан. Полидактилия левой стопы. МАРС: ФОО. ДХПЛЖ. Вторичная артериальная гипертензия. Анемия легкой степени. Физиологическое сужение крайней плоти. Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, период неполной ремиссии. Задержка темпов моторного развития вследствие энцефалопатии смешанного генеза.

Проведенное лечение: натрия хлорид 4 ммоль/кг/сут и калия хлорид 2 ммоль/кг/сут внутривенно и per os, амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки.

Ребенок выписан из педиатрического отделения № 1 (для нефрологических больных) в компенсированном состоянии с рекомендациями:

- 1) наблюдение нефролога амбулаторно;
- 2) контроль КОС и БАК 1 раз в 7–10 дней, ОАМ 1 раз в месяц;
- 3) продолжить прием per os 10 % натрия хлорида по 4 мл 6 раз в сутки и 7,5 % калия хлорида по 2,5 мл 6 раз в сутки под контролем КОС;
- 4) амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки под контролем артериального давления;
- 5) консультация генетика в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

В 07.2019 ребенок консультирован генетиком в ГУ РНПЦ «Мать и дитя». По результатам секве-

нирования ДНК установлено гетерозиготное носительство мутации с.578С>Т во 2 экзоне гена KCNJ1. Мутации в гомозиготном состоянии указанного гена описаны у пациентов со 2 типом синдрома Барттера. С учетом предсказания патогенности мутацию с.578С>Т во 2 экзоне гена KCNJ1 можно расценить как патогенную. Патогенных и условно патогенных мутаций гена SLC12A1 не выявлено. Диагноз: Синдром Барттера, 2 тип. Множественные врожденные пороки развития: Бикуспидальный аортальный клапан преаксилярная полидактилия левой стопы.

В 03.2020, 06.2020, 04.2021, 07.2021 ребенок планово госпитализировался в педиатрическое отделение № 1 (для нефрологических больных) Республиканского центра детской нефрологии и ЗПТ для определения функционального состояния почек, коррекции терапии. При госпитализации в 07.2021 мама стала предъявлять жалобы на ежедневное учащение стула у ребенка до 4 раз в сутки, без патологических примесей в течение 3 последних месяцев, по поводу чего были проведены копрограмма, посев на патогенную кишечную флору (без особенностей) и рекомендовано обследование на целиакию и консультация гастроэнтеролога амбулаторно.

За время наблюдения с 04.2019 по 07.2021 при оценке физического развития не было отмечено задержки весо-ростовых показателей (рисунок 2), что является одним из характерных признаков тубулопатий.

С учетом присоединения синдрома мальабсорбции, наличия клинических признаков, не характерных для синдрома Барттера (артериальная гипертензия и отсутствие задержки темпов физического развития) для исключения сочетанной патологии мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта в рамках генетического синдрома была рекомендована повторная консультация генетика.

В 11.2021 ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование (клиническое секвенирование генома): установлена мутация гена SLC26A3, характерная для врожденной хлоридной диареи.

Последняя госпитализация ребенка с 17.03. по 30.03.22. Жалоб на момент осмотра мама не предъявляет. Общее состояние средней тяжести, компенсированное. Ребенок активный, аппетит и сон не нарушены. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, чистые, сухие. Отеков

нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, мягкие, безболезненные. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум в 1 и 5 точках, ЧСС – 102 в минуту. АД – 95/60 мм рт. ст. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД – 26 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Стул 3–4 раза в сутки, разжиженный, без патологических примесей. Суточный диурез около 1000 мл.

Масса тела 19 кг (90–97 центили), длина тела 101 см (25–75 центили). Физическое развитие резко дисгармоничное.

КОС от 18.03.22: рН – 7,4, бикарбонат – 25,5 ммоль/л, основания – 1,3 ммоль/л, калий – 4,2 ммоль/л, хлориды – 103 ммоль/л (норма).

БАК, ОАК, ОАМ от 18.03.22: возрастная норма.

Суточная экскреция оксалатов от 23.03.22: 18,48 мг/сут (выше нормы).

Биохимический анализ мочи от 25.03.22: калий – 32,42 (25–125) ммоль/сут, натрий – 26,45 (130–260) ммоль/сут, хлориды 14,8 (170–210) ммоль/сут.

СКФ по Шварцу от 30.03.22: 83,5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

УЗИ ОБП, МВС, щитовидной железы, ЭКГ от 18.03.22: без патологии.

Эхокардиоскопия с исследованием дуги аорты и сосудов брюшной аорты от 25.03.2022: бикуспидальный аортальный клапан; структурная аномалия сердца – несколько ДХПЛЖ.

Проведенное лечение: 10 % натрия хлорид, 7,5 % калия хлорид, амлодипин.

С учетом анамнеза заболевания, данных осмотра, результатов генетического, лабораторных и инструментальных методов исследования ребенку выставлен диагноз:

основной: Врожденная хлоридная диарея 1 типа с аутосомно-рецессивным типом наследования (OMIM:214700);

сопутствующий: Множественные врожденные пороки развития: бикуспидальный аортальный клапан. Преаксилярная полидактилия левой стопы. МАРС: ДХПЛЖ. Вторичная артериальная гипертензия. Ожирение с ИМТ 18,62 кг/м<sup>2</sup>, стабильное течение Оксалатная кристаллурия. Атопический дерматит, младенческая форма, локализованный, период ремиссии.

Ребенок выписан из педиатрического отделения № 1 (для нефрологических больных) в компенсированном состоянии с рекомендациями:

1. Наблюдение нефролога, гастроэнтеролога амбулаторно.

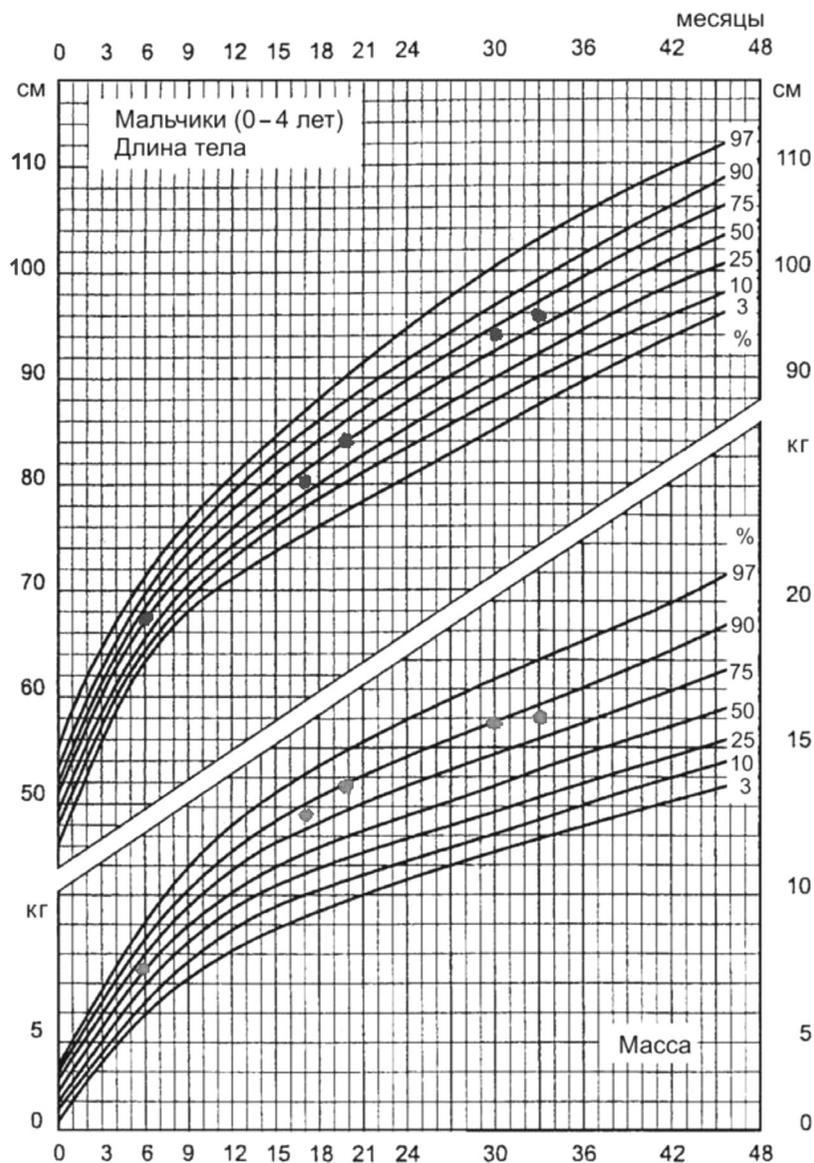


Рисунок 2. Соматограмма пациента М. за период наблюдения

2. Гипооксалатная диета + достаточный питьевой режим.

3. Контроль кос 1 раз в 7–10 дней, бак и оам 1 раз в месяц.

4. Продолжить прием *per os* 10 % натрия хлорида по 9 мл 6 раз в сутки и 7,5 % калия хлорида по 10 мл 6 раз в сутки под контролем кос.

5. Амлодипин 1,25 мг 1 раз в сутки под контролем артериального давления.

### Заключение

Представленный клинический случай показывает сложность диагностики врожденной хлоридной диареи. Подробный анамнез (течение и осложнения беременности, результаты УЗИ плода), правильная интерпретация клинических и лабораторных данных, возможность проведе-

ния генетического тестирования, мультидисциплинарный подход способствуют своевременной постановке диагноза, назначению адекватной терапии и профилактике осложнений.

### Литература

1. Захарова, И. Н., Майкова И. Д., Кузнецова О. А., Гончарова Л. В., Холодова И. Н., Зайденварг Г. Е., Дмитриева Ю. А., Борзакова С. Н., Радченко Е. В., Воробьева А. С. Хлоридная диарея у ребенка 8 мес жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63(2). – С. 73–78. – doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78.
2. Gujrati, K., Rahman A. J., Gulsher. Congenital chloride losing diarrhea // Case Reports J Pak Med Assoc. – 2014. – Vol. 64(3). – P. 339–41.
3. Hasosah, M., Alqahtani A., Almehaidib A., Qurashi M. Congenital Chloride Diarrhea and Childhood Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case Series // Inflamm Bowel Dis. – 2021. – Vol. 27(5). – P. e57-e58. – doi: 10.1093/ibd/izaa333.

4. *Kamal, N. M., Khan H. Y., El-Shabrawi M. H.F., Sherief L. M.* Congenital chloride losing diarrhea: A single center experience in a highly consanguineous population // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98(22). – P. e15928. – doi: 10.1097/MD.00000000000015928.

5. *Meglio, L. D, Castaldo G., Mosca C., Paonessa A., Gelzo M., Esposito M. V., Canani R. B.* Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90(1). – P. 23–29. – doi: 10.1038/s41390-020-01251-2. Epub 2020 Nov 10.

6. *Podracká, U., Chocholová M.* The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia // *Vnitr Lek.* – 2020. – Vol. 66(3). – P. 186–189.

7. *Sajid, A., Riaz S., Riaz A., Safdar B.* Congenital chloride diarrhoea // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. e229012. – doi: 10.1136/bcr-2018-229012.

8. *Wedenoja, S., Höglund P., Holmberg C.* Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea // *Review Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 477–85. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x. Epub 2009 Nov 11.

## References

1. *Zaharova, I. N., Majkova I. D., Kuznecova O. A., Goncharova L. V., Holodova I. N., Zajdenvarg G. E., Dmitrieva Yu. A., Borzakova S. N., Radchenko E. V., Vorob'eva A. S.* Hloridnaya diareya u rebenka 8 mes zhizni // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* – 2018. – T. 63(2). – S. 73–78. – doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-2-73-78.

2. *Gujrati, K., Rahman A. J., Gulsher.* Congenital chloride losing diarrhea // *Case Reports J Pak Med Assoc.* – 2014. – Vol. 64(3). – P. 339–41.

3. *Hasosah, M., Alqahtani A., Almeheidib A., Qurashi M.* Congenital Chloride Diarrhea and Childhood Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case Series // *Inflamm Bowel Dis.* – 2021. – Vol. 27(5). – P. e57–e58. – doi: 10.1093/ibd/izaa333.

4. *Kamal, N. M., Khan H. Y., El-Shabrawi M. H. F., Sherief L. M.* Congenital chloride losing diarrhea: A single center experience in a highly consanguineous population // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98(22). – P. e15928. – doi: 10.1097/MD.00000000000015928.

5. *Meglio, L. D, Castaldo G., Mosca C., Paonessa A., Gelzo M., Esposito M. V., Canani R. B.* Congenital chloride diarrhea clinical features and management: a systematic review // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90(1) – P. 23–29. – doi: 10.1038/s41390-020-01251-2. Epub 2020 Nov 10.

6. *Podracká, U., Chocholová M.* The first cases of genetically confirmed congenital diarrhea with chloride loss in Slovakia // *Vnitr Lek.* – 2020. – Vol. 66(3). – P. 186–189.

7. *Sajid, A., Riaz S., Riaz A., Safdar B.* Congenital chloride diarrhoea // *BMJ Case Rep.* – 2019. – Vol. 12(12). – P. e229012. – doi: 10.1136/bcr-2018-229012.

8. *Wedenoja, S., Höglund P., Holmberg C.* Review article: the clinical management of congenital chloride diarrhea // *Review Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31(4). – P. 477–85. – doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04197.x. Epub 2009 Nov 11.

Поступила 29.06.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.121>

И. А. Козыро

## СЛУЧАЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕФРОНОФТИЗА У РЕБЕНКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Нефронофтиз – аутосомно-рецессивное кистозное заболевание почек, являющееся самой частой среди кистозных болезней почек генетического происхождения причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности и летального исхода в возрасте до тридцати лет. В статье широко представлен интересный клинический случай неинвазивной диагностики нефронофтиза у пациента пятнадцати лет. Диагноз был выставлен на основании данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследований без проведения биопсии ткани почки.*

*УЗИ выявило диффузные изменения в паренхиме, кисты обеих почек, снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек. Основным методом, позволившим подтвердить НФ, стал молекулярно-генетический, который по сравнению с биопсией ткани почки мало инвазивен, что предпочтительнее для педиатрических пациентов.*

**Ключевые слова:** нефронофтиз, клинический случай, ген NPHP1.

I. A. Kazyra

## A CASE OF NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF NEPHRONOPHTHISIS IN A CHILD

*Nephronophthisis is an autosomal recessive cystic kidney disease, which is the most common among cystic kidney diseases of genetic origin the cause of end-stage chronic renal failure and death before the age of thirty years. The article widely presents an interesting clinical case of non-invasive diagnosis of nephronophthisis in a fifteen-year-old child. The diagnosis based on anamnesis, clinical data, and results of laboratory, instrumental and molecular-genetic methods of examination.*

*Ultrasound revealed diffuse changes in the parenchyma, cysts of both kidneys, a decrease in the intensity of blood flow in the parenchyma of both kidneys. The main method that made it possible to confirm NF was molecular genetic, which is less invasive compared to kidney tissue biopsy, which is preferable for pediatric patients.*

**Key words:** nephronophthisis, clinical case, gene NPHP1.

**Н**ефронофтиз (НФ) – тубулоинтерстициальное заболевание почек с аутосомно-рецессивным типом наследования и частотой встречаемости 1:50 000–1 000 000 новорожденных (ORPHA655). НФ является самой частой (10–25 %) наследственной причиной терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН) у детей и подростков. В переводе с греческого «нефронофтиз» означает «распад, исчезновение нефронов, почечная дегенерация». Выделяют первичный идиопатический и вторичный (при генетических синдромах) нефронофтиз. НФ в рамках наследственных синдромов может сочетаться с фиброзом печени, дегенерацией сетчатки, гипоплазией

червя мозжечка, аномалиями скелета, эктодермальной дисплазией, пороками развития головного мозга, неврологическими нарушениями. В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра, НФ рассматривают в подклассе Q 61.5 (медуллярный кистоз почки, губчатость почки) или в классах и подклассах соответствующих наследственных синдромов [1, 2].

Впервые в 1945 г. Smith С. и Graham J. представили клиническое наблюдение тяжелой анемии у ребенка с врожденными медуллярными кистами, а о генетической природе НФ (мутация в гене NPHP1) стало известно в 1997 г., позднее

была подтверждена роль 20 генов, которые являются моногенной причиной изолированного НФ. Наиболее часто встречаются моногенные мутации NRHP1 (20–62 %, по некоторым данным до 93 % случаев), мутации NRHP3 составляют 2,3–5,7 % (до 15 %), а NRHP4, NRHP7, NRHP9 генов устанавливаются редко. Несмотря на успехи молекулярной генетики, в 40–50 % случаях НФ и генетическая природа остается нераскрытой. Согласно современной классификации выделяют следующие клинические типы НФ: инфантильный (ORPHA 93591, OMIM 602088, OMIM 615382, OMIM 604387, OMIM 613820, OMIM 614844); ювенильный (ORPHA 93592, OMIM 256100, OMIM 615382, OMIM 606966); НФ с поздним началом (юношеский, взрослый) (ORPHA 93589, OMIM 604387, OMIM 613159, OMIM 617271, OMIM 606966, OMIM 613824) [1–3].

В большинстве случаев до появления признаков хронической почечной недостаточности (ХПН) манифестация НФ у детей остается незамеченной в силу неспецифичности симптомов, таких как анемия, задержка роста, энурез, полиурия и полидипсия [3]. Клиническими критериями нефронофтиза в детском возрасте являются: ХПН неустановленной причины; клинические симптомы: анемия, полиурия, никтурия, вторичный энурез, полидипсия (особенно ночью), идиопатическая гипостенурия, синдром хронической усталости, мышечные спазмы и судороги, задержка роста. Ювенильный нефронофтиз – самая частая клиническая форма, обусловленная мутацией в NRHP1 и прогрессирующая в тХПН в детском возрасте. Первые симптомы манифестируют не ранее 2-х летнего возраста, в 5–10 лет присоединяются гипостенурия, полиурия и полидипсия, отставание в физическом развитии. По результатам УЗИ органов мочевой системы на начальных стадиях НФ почки нормальных размеров, кисты выявляются, как правило, при развитии поздних стадий ХПН.

Диагностика нефронофтиза включает оценку следующих факторов:

1. Генеалогический метод – позволяет предположить тип наследования (чаще всего это аутосомно-рецессивный вариант);

2. Молекулярно-генетический метод – с учетом гетерогенности и неспецифичности внепочечных клинических проявлений считается «золотым стандартом» диагностики НФ;

3. УЗИ почек, доплерография сосудов почек. Критерии диагностики НФ: 1) гиперэхогенность па-

ренхимы почек; 2) исчезновение кортико-медуллярной дифференцировки паренхимы; 3) объем почек в норме или уменьшен; 4) мелкие (около 5 мм, реже до 10–15 мм) почечные кисты, локализующиеся преимущественно на границе кортикальной и медуллярной зон и не увеличивающиеся в динамике. При этом отсутствие почечных кист по УЗИ не даёт возможности исключить диагноз, так как зачастую они становятся различимы только в тХПН; 5) внепочечное расположение кист не характерно.

Нефробиопсия не является обязательным методом диагностики НФ, так как гистологическая картина неспецифична, характеризуется типичными признаками хронического тубулоинтерстициального процесса (фиброза, атрофии) и не отличается при различных типах НФ. Зачастую диагностика НФ происходит на поздних стадиях ХПН, когда проведение биопсии почки сопряжено с высоким риском кровотечения и других осложнений.

Нефронофтиз прежде всего необходимо дифференцировать с другими кистозными болезнями почек. От аутосомно-доминантного поликистоза почек (АДПП) и аутосомно-рецессивного поликистоза почек (АРПП) нефронофтиз отличают характер почечных и внепочечных проявлений, картина УЗИ (объем почек, диаметр и динамика роста кист), возраст развития тХПН, а также мутации в генах при проведении молекулярно-генетического обследования. В 86–96 % случаев АДПП вызван мутациями в гене PKD1 на 16-й хромосоме, который кодирует белок полицистин 1; большинство остальных случаев связаны с мутацией в гене PKD2 (кодирует полицистин 2) на 4-й хромосоме. В свою очередь диагноз НФ подтверждают мутации в 11 генах (NRHP1-NRHP9, NRHP11, NRHP1L), приводящие к повреждению структуры белков нефроцистинов и инверсина, развитию цилиопатии (изменяя структуру и функцию первичной реснички) клеток канальцев нефрона.

Консервативное лечение нефронофтиза у детей сводится к стандартам ведения пациента хронической почечной недостаточностью. Риск рецидива НФ после трансплантации почки низкий, однако, внепочечные симптомы могут прогрессировать независимо от выполненной трансплантации почки [1–7].

*Клиническое наблюдение.* Девочка А. 15 лет обратилась к педиатру с жалобами на боли в животе (с 07.2019 г.). При проведении УЗИ органов мочевой системы (ОМС) были выявлены изменения в виде 2 кист правой почки размерами

5/10×12 мм. В общем анализе крови (ОАК) отмечалась анемия, нарастающая на фоне приема препаратов железа, в биохимическом анализе крови (БАК) – повышение уровней креатинина до  $10^9$  мкмоль/л, мочевины до 7,2 ммоль/л (норма лаборатории до 6,3), холестерина до 6,06 ммоль/л. Со слов матери изменений в общем анализе мочи (ОАМ) ранее не было. Консультирована урологом, по рекомендации была проведена динамическая нефросцинтиграфия (ДНСГ) в 09.2019 г.: накопительно-выделительная функция почек нарушена по типу «вялого яблока». Выставлен диагноз «ХПН неясной этиологии» и назначены: пентоксифиллин, хофитол, препараты железа. В 10.2019 г. консультирована нефрологом с рекомендациями госпитализации в нефрологическое отделение УЗ «2 ГДКБ» г. Минска с целью уточнения диагноза.

В 10.2019 г. первое стационарное обследование в УЗ «2 ГДКБ» г. Минска. Рост – 162 см (10–25 %), масса тела – 43 кг (3–10 %). Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования: ОАК (Эр. –  $3,57 \times 10^{12}$  л, Hb – 104 г/л, СОЭ – 14 мм/ч); БАК (креатинин – 139 мкмоль/л, мочевины – 7,7 ммоль/л, Fe – 11,1 мкмоль/л, ферритин – 11,7 мкг/л), скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 40–49 мл/мин; ОАМ – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; проба на концентрацию (удельный вес от 1008 до 1014); КОС – без патологии; УЗИ ОМС – выраженное снижение интратенального кровотока почек и кисты обеих почек (1 киста в правой почке размером 7,9×6 мм, 2 кисты в левой почке 11×13 мм и 5,9×4,6 мм); СМАД – артериальная гипертензия (АГ) не зарегистрирована; УЗИ ОБП – печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка без видимых эхоструктурных изменений. Консультирована генетиком в РНПЦ «Мать и дитя», взяты анализы. Клинический диагноз: Поликистоз почек, аутосомно-доминантный тип, с нарушением парциальных функций почек. Оксалатная кристаллурия. Железодефицитная анемия легкой степени. Дефицит массы тела. Назначено лечение: препараты железа внутрь из расчета 200 мг/сут. по элементарному железу – 1 месяц, затем – 100 мг/сут по элементарному железу – 2 месяца.

Повторная госпитализация состоялась в 01.2020 г. Результаты лабораторно-инструментальных методов обследования: ОАК (Эр. –  $3,53 \times 10^{12}$  л, Hb – 88 г/л, СОЭ – 8 мм/ч); БАК (мочевина – 9,1 ммоль/л, креатинин – 140 мкмоль/л, Fe – 13,8 мкмоль/л); КОС (без патологии); рСКФ –

46–50 мл/мин; выраженное снижение концентрационной функции почек (удельный вес от 1012 до 1015); ОАМ – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; УЗИ ОМС: диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); по СМАД АГ не зарегистрирована; УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Клинический диагноз: Поликистоз почек, аутосомно-доминантный тип, с нарушением парциальных функций почек. Железодефицитная анемия средней степени. Дефицит массы тела. От проведения нефробиопсии принято решение воздержаться, рекомендовано уточнить результаты генетического исследования. Показано продолжение приема препаратов железа внутрь из расчета 100 мг/сут. по элементарному железу – 3 месяца; фолиевая кислота по 1 мг 2 раза в день внутрь – 3 месяца.

В 01.2020 г. амбулаторно проведено генетическое обследование в «Медико-генетическом центре имени академика Бочкова» г. Москва, поиск патогенных вариантов нуклеотидной последовательности, ассоциированных с наследственными формами НФ, поликистоза почек, гипероксалурии, а также с другими наследственными заболеваниями со сходными фенотипическими проявлениями. Заключение: значимых изменений, соответствующих критериям поиска, не обнаружено.

В 05.2020 г. консультирована гематологом в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии с рекомендациями продолжить дальнейшую терапию препаратами железа внутривенно. В 05–06.2020 г. девочка получила курс терапии феринжеком. После окончания лечения уровень Hb 93 г/л, сывороточного железа 22,3 мкмоль/л. Повторно консультирована гематологом в 07.2020 г., с рекомендациями решения вопроса о назначении рекомбинантного эритропоэтина.

В 07.2020 г. повторная госпитализация в нефрологическое отделение. Результаты обследования: БАК: повышение уровня креатинина до 180 мкмоль/л, мочевины до 10,7 ммоль/л, Fe – 13,4 мкмоль/л, ферритин – 149,2 мкг/л, снижение рСКФ до 34 мл/мин; ОАК (Эр. –  $2,98 \times 10^{12}$  л, Hb – 90 г/л, СОЭ – 12 мм/ч); ОАМ – без патологии; КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; по СМАД АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Диагноз: Хроническая болезнь

почек С3А1 как исход ВАМС (врожденной аномалии органов мочевой системы): поликистоза почек. Анемия средней степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. На фоне лечения препаратом рекомбинантного эритропоэтина в дозе по 2000 МЕ 2 раза в неделю подкожно уровень Нв повысился до 120–124 г/л, после чего доза эритропоэтина была снижена до 1000 МЕ 1 раз в 2 недели подкожно. Также девочка получала препараты железа в дозе 100мг/сутки per os, фолиевую кислоту в течение 2-х недель 2 таб. 3 р/д.

Во время госпитализации в 11.2020 г.: БАК: уровень креатинина 187 мкмоль/л, мочевины до 9,9 ммоль/л, рСКФ 37 мл/мин, Fe – 17,97 мкмоль/л, ферритин – 116,2 мкг/л, снижение рСКФ до 34 мл/мин; ОАК (Эр. –  $4,13 \times 10^{12}$  л, Hb – 123 г/л, СОЭ – 12 мм/ч); ОАМ – без патологии; КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – патологии не выявлено. Выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С3А1 как исход поликистоза почек, аутосомно-доминантного типа. Анемия средней степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. Рекомендовано: эпоцим 2000 МЕ 1 раз в 10 дней, ежедневно препараты железа в дозировке 100 мг/сут., фолиевая кислота 4 мг/сут.

К моменту следующей госпитализации в 05.2021 г. было проведено генетическое обследование в медико-генетическом центре г. Сан-Франциско, США: в гене NPH1P1 идентифицированы 2 патогенных варианта, связанных с нефронофтизом аутосомно-рецессивного типа наследования. При госпитализации (05.2021 г.) выявлены изменения: БАК: уровень креатинина 187–203 мкмоль/л, мочевины до 11 ммоль/л, рСКФ – 31 мл/мин, Fe – 18,9 мкмоль/л, ферритин – 99,2 мкг/л; ОАК (Эр. –  $3,49 \times 10^{12}$  л, Hb – 107 г/л, СОЭ – 8 мм/ч); ОАМ – снижение удельного веса мочи (1008); КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; АГ не зарегистрирована; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек (от 4,5 до 13 мм в диаметре); УЗИ ОБП – без патологии. Согласно полученным данным выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С3А1 как исход нефронофтиза аутосомно-рецессивного типа. Анемия легкой степени смешанного генеза. Дефицит массы тела. Рекомендации: прием препаратов железа из расчета 100 мг/сут, фолиевая кислота 500 мкг/сутки

внутри, эритропоэтин (эпоцим) по 2000 МЕ 1 раз в 10 дней подкожно.

Последняя госпитализация 10–11.2021 г. (накануне 18-летия). Рост – 163 см (3–10 %), масса тела – 44,5 кг (10–25 %). Результаты обследования: БАК: прогрессирующее повышение уровня креатинина до 249 мкмоль/л, мочевины до 12,51 ммоль/л, снижение рСКФ до 21 мл/мин, Fe – 12,39 мкмоль/л, ферритин – 47,37 мкг/л; ОАК (Эр. –  $3,86 \times 10^{12}$  л, Hb – 115 г/л, СОЭ – 10 мм/ч); ОАМ – снижение удельного веса мочи (1006); КОС – без патологии; суточная протеинурия, альбуминурия в норме; СМАД – зарегистрирована нагрузка повышенным систолическим артериальным давлением (САД) в 36 % измерений, повышенным диастолическим артериальным давлением (ДАД) в 45 % измерений, средние значения САД и ДАД днем и ночью ниже пограничных величин для АГ; УЗИ ОМС – диффузные изменения в паренхиме обеих почек, кисты обеих почек, УЗИ-доплерография сосудов почек – умеренное снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек; УЗИ ОБП – без патологии. Выставлен диагноз: Хроническая болезнь почек С4А1 как исход нефронофтиза аутосомно-рецессивного типа. Анемия легкой степени смешанного генеза. Вторичный гиперпаратиреоз. Астенический синдром с наличием цефалгий на фоне основного заболевания. Ангиопатия сетчатки обоих глаз. Проплапс митрального клапана 1 ст. Дефицит массы тела. Рекомендовано: наблюдение нефролога в кабинете почечно-заместительной терапии; амлодипин 2,5 мг 1 р/д на ночь длительно под контролем АД; эпоцим 2000 МЕ 1 р/нед. подкожно постоянно, под контролем ОАК, БАК; препараты железа из расчета 100 мг/сут. по элементарному железу – длительно под контролем ОАК, БАК; кальций Д3 мик по 1 капсуле 3 р/д под контролем уровня кальция и фосфора в БАК.

**Заключение.** На основании данных анамнеза, результатов клинических, лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования ребенку был выставлен диагноз нефронофтиза. Манифестация заболевания случилась в 15-летнем возрасте с анемии и изменений в биохимическом анализе крови, отражающих нарушение почечных функций (повышение уровня креатинина, мочевины крови), и мочи (гипостенурия). УЗИ выявило диффузные изменения в паренхиме, кисты обеих почек, снижение интенсивности кровотока в паренхиме обеих почек. Основным методом, позволившим подтвер-

диль НФ, стал молекулярно-генетический, который по сравнению с биопсией ткани почки мало инвазивен, что предпочтительнее для педиатрических пациентов. Мутация в гене *NRHP1* доказала наиболее частую ювенильную форму нефронофтиза, являющуюся причиной терминальной уремии уже в детском или молодом взрослом возрасте. Пациентка переведена для наблюдения нефрологом взрослой службы и планирования заместительной почечной терапии на консервативном лечении хронической болезни почек.

### Литература

1. Савенкова, Н. Д. Наследственные болезни почек у детей. Руководство для врачей // Санкт-Петербургский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2020. – С. 299–309.
2. Андреева, Э. Ф., Савенкова Н. Д. Кистозные болезни почек у детей. Учебное пособие для студентов // Санкт-Петербургский государственный университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2012. – 40 с.
3. Smith, C., Graham J. Congenital medullary cysts with severe refractory anemia // *Am J Dis Child*. – 1945. – № 6. – P. 1–49.
4. Wolf, M. T. F. Nephronophthisis and related syndromes // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2015. – Vol. 27(2). – P. 201–211.
5. Kang, H. G., Cheong Hil. Nephronophthisis // *Child kidney Dis*. – 2015. – Vol. 19. – P. 23–30.
6. Fanconi, G., Hanhart E., von Albertini A., Uhlinger E., Dolivo G., Prader A. Familial, juvenile nephronophthisis (idiopathic

parenchymal contracted kidney) // *Helv Pediatr Acta*. – 1951. – № 6. – P. 1–49.

7. Mochizuki, T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. – 2018. – Vol. 195. – P. 31–41.

### References

1. Savenkova, N. D. Nasledstvennyye bolezni pochek u detey. Rukovodstvo dlya vrachej // Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy universitet Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii. – 2020. – P. 299–309.
2. Andreyeva, E. F., Savenkova N. D. Kistoznyye bolezni pochek u detey. Uchebnoye posobiye dlya studentov // Sankt-Peterburgskiy gosudarstvennyy universitet Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy federatsii. – 2012. – 40 s.
3. Smith, C., Graham J. Congenital medullary cysts with severe refractory anemia // *Am J Dis Child*. – 1945. – № 6. – P. 1–49.
4. Wolf, M. T. F. Nephronophthisis and related syndromes // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2015. – Vol. 27(2). – P. 201–211.
5. Kang, H. G., Cheong Hil. Nephronophthisis // *Child kidney Dis*. – 2015. – Vol. 19. – P. 23–30.
6. Fanconi, G., Hanhart E., von Albertini A., Uhlinger E., Dolivo G., Prader A. Familial, juvenile nephronophthisis (idiopathic parenchymal contracted kidney) // *Helv Pediatr Acta*. – 1951. – № 6. – P. 1–49.
7. Mochizuki, T., Makabe S., Aoyama Y., Kataoka H., Nitta K. New insights into cystic kidney diseases. Recent advances in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. – 2018. – Vol. 195. – P. 31–41.

Поступила 14.05.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.126>

А. М. Чичко<sup>1</sup>, А. Н. Башлакова<sup>1</sup>, А. Н. Бегун<sup>2</sup>, И. А. Бусовцова<sup>1</sup>,  
А. А. Бостынец<sup>2</sup>, А. В. Крылова-Олефиренко<sup>1</sup>

## СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО НЕБАКТЕРИАЛЬНОГО ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ

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

В статье представлены современные данные об особенностях клинических проявлений и диагностике редкого заболевания - хронического небактериального («стерильного») остеомиелита (ХНО), сложностях дифференциальной диагностики данной патологии и ювенильного ревматоидного/идиопатического артрита (ЮРА/ЮИА).

Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО) – заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся множественными рецидивирующими очагами костной деструкции и манифестирующее, как правило, в детском возрасте. Важное значение в диагностике заболевания имеет магнитно-резонансная томография и остеосцинтиграфия. Методом выбора для детальной оценки деструкции в костях является прицельная компьютерная томография. Диагноз подтверждается отрицательными результатами посевов крови и содержимого, полученного при биопсии пораженной кости, в целях исключения как онкологического, так и инфекционного заболевания. Изложены основные подходы к лечению и наблюдению пациентов с данной патологией. Представлен клинический случай хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у ребенка десяти лет получавшего лечение по поводу ювенильного ревматоидного артрита с описанием клинических данных, результатов лабораторных, инструментальных и патологогистологических исследований пациента. Ввиду полиморфных клинических проявлений ЮИА следует помнить о ХНО и проводить тщательную дифференциальную диагностику в случаях атипичного течения идиопатического артрита, особенно без специфических иммунологических маркеров.

**Ключевые слова:** хронический небактериальный остеомиелит, ювенильный идиопатический артрит, диагностические критерии, детский возраст.

A. M. Chichko, A. N. Bashlakova, A. N. Begun, I. A. Busovцова,  
A. A. Bostynec, A. V. Krylova-Olefirenko

## DIFFICULTIES OF THE DIAGNOSIS OF CHRONIC NON-BACTERIAL OSTEOMYELITIS IN CHILDREN. CLINICAL CASE

The article presents up-to-date data concerning etiopathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of chronic non-bacterial osteomyelitis in children. Chronic relapsing multifocal osteomyelitis (CRMO) is a rare condition with unknown etiology, which is characterized by presence of numerous relapsing focuses of bone destruction. Diagnostic work-up for CRMO includes magnetic resonance imaging (MRI) and bone scintigraphy, blood culture and bone biopsy. The diagnosis of CRMO can be made if negative results of blood culture and bone biopsy material are observed and bone malignancy and infection are ruled out. Main therapeutic approaches and follow-up are given in the article. Clinical case of CRMO in combination with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in a ten year old boy is described. CRMO should be considered and differential diagnosis should be done in cases of atypical course of JIA especially in those with absence of specific immunological markers.

**Key words:** chronic non-bacterial osteomyelitis, juvenile idiopathic arthritis, diagnostic criteria, childhood.

**Х**ронический небактериальный остеомиелит (ХНО) или хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит (ХРМО) – заболевание неизвестной этиологии, характеризующийся множественными рецидивирующими очагами костной деструкции. ХРМО – «диагноз исключения», болеют преимущественно дети и подростки, девочки преобладают (соотношение д:м = 2:1). Средний возраст заболевших составляет 10–11 лет (от 2 до 16 лет) [4].

Клиническая картина зависит от выраженности костно-деструктивных изменений в пораженных отделах скелета, а также проявлений сопутствующего иммунопатологического заболевания. При анализе частоты вовлечения в патологический процесс отмечено преобладание деструкции метаэпифизарных отделов трубчатых костей, ключицы и позвонков, значительно реже – нижней челюсти, костей таза, запястья, фаланг пальцев и кистей стоп. Обязательным критерием является невозможность выделить инфекционный агент из очагов поражения костей [1]. Основным симптомом заболевания – болезненность разной степени выраженности в пораженных суставах с нарушением их функции, т. е. метаэпифизарные поражения трубчатых костей с клинической картиной артрита. Около половины пациентов имеют минимальные воспалительные изменения в гемограмме, что значительно отличает их от пациентов с инфекционным остеомиелитом.

В настоящее время термин «хронический неинфекционный остеомиелит» (ХНО) наиболее современно отражает проблемы заболевания («стерильное» – небактериальное воспаление кости), чем традиционное понятие «хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит». Следует отметить, что часть пациентов имеет монофокальное поражение и присоединение нового очага с течением времени может и не произойти, как и рецидив имеющегося [1,4].

Для постановки диагноза ХНО достаточно 2-х больших критериев или 1-го большого в сочетании с 3-мя малыми критериями [1, 2, 4].

Наиболее информативным методом диагностики для идентификации патологических очагов является магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако МР картина при ХНО не специфична, сходные изменения могут наблюдаться при ревматоидном и псориатическом артрите, инфекционном неспецифическом остеомиелите, метастазах опухолей. Дополняет данные полученные при МРТ исследованием метод остеосцинтиграфии (радиоизотопное сканирование скелета). Метод имеет недостаток – невозможность обнаружения участков деструкции, не сопровождаемых повышением костного метаболизма [2, 3, 5, 8]. Методом выбора для детальной оценки деструкции в костях является прицельная компьютерная томография (КТ).

На КТ картине визуализируются зоны разрежения и деструкции костной ткани, зона остеосклероза по периферии очага, сужение костномозгового канала. При невозможности использования метода КТ используют стандартную рентгенографию, однако ее чувствительность значительно ниже.

Специфических маркеров ХНО в настоящее время не существует, однако у части пациентов повышается содержание антинуклеарного фактора, особенно в случае сопутствующей ревматической патологии, а также диагностируется позитивность по HLA-B27 антигену с сопутствующим энтезит ассоциированным артритом, ревматоидный фактор обычно отрицательный, возможно повышение ФНО $\alpha$ , может повышаться концентрация иммуноглобулинов А,М,Г и компонентов системы комплемента С3 и С4 [1–4].

Важнейшее значение имеет проведение биопсии пораженной костной ткани, которая необходима с целью исключения как онкологического заболевания, так и специфического инфекционного

Таблица 1. Диагностические критерии ХНО (по А. Jansson и соавторы, 2007)

Большие критерии	Малые критерии
<ul style="list-style-type: none"> <li>Разрежение и деструкция костной ткани, остеолитиз, остеосклероз костей, периостальная реакция, выявляемые при лучевых исследованиях;</li> <li>мультифокальные поражения скелета; папуло-пальмарный пустулез или псориаз;</li> <li>отрицательный результат посевов крови и содержимого полученного при биопсии кости</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общее самочувствие страдает незначительно;</li> <li>нормальные показатели крови или незначительные изменения СРБ и СОЭ;</li> <li>длительность заболевания более 6 месяцев;</li> <li>гиперостоз;</li> <li>ассоциированные аутоиммунные заболевания кроме папуло-пальмарного пустулеза или псориаза;</li> <li>отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям, аутовоспалительным заболеваниям или ХНО</li> </ul>

поражения. Подтверждение отсутствия локального инфекционного процесса получают путем бактериологического исследования посевов крови и содержимого из очага деструкции. Морфологически при ХНО в очаге определяются полиморфноядерные лейкоциты, незначительное содержание эозинофилов и лимфоцитов. Определяются признаки остеокластической костной резорбции, описываются некротические костные фрагменты с участками соединительной фиброваскулярной ткани, скопления гранулематозной ткани с нейтрофилами в центре. Иногда определяются фокусы фиброза с большим количеством плазматических клеток. Ввиду рецидивирующего течения заболевания, гистологические изменения в очаге одновременно могут иметь признаки острого, подострого и хронического воспалительного процесса [1–4].

В медицинской практике выделяют еще один редкий синдром (по литературным данным на сегодняшний день выявлено не более 300 случаев данного заболевания), который также представляет интерес в дифференциальной диагностике асептических остеоитов – синдром SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) [1–4]. Синдром Сафо – комбинация гиперостоза грудиноключичного сочленения с пустулезом ладоней и/или подошв, пустулезным вульгарным псориазом или глубокими угрями; кроме того, отмечают поражение позвоночника, остеоит и артрит. Кожные и костно-суставные проявления синдрома Сафо почти никогда не возникают одновременно. Кардинальным признаком синдрома Сафо является воспалительный асептический остеоит, который ассоциируется с гиперостозом. Патологические изменения локализуются в различных областях скелета, но прежде всего в плоских костях, вовлекаются хрящи и суставы грудной клетки [1–3, 6]. Остеит локализуется в ключицах, грудины, ребрах, что наряду с вовлечением в воспалительный процесс грудиноключичных и грудинореберных суставов, а также синхондроза между рукояткой и телом грудины создает картину симптомокомплекса передней грудной клетки. Клинически это выражается в появлении болей и припухлости пораженного сустава или кости. Ранним рентгенологическим признаком поражения грудино-ключичного сочленения является фиброостеоит – воспалительная энтезиопатия, при которой отмечается веретено- или колбообразное прогрессирующее утолщение и остеосклероз проксимального конца

ключицы. При рентгенологическом исследовании позвоночника у 1/3 больных удается выявить слабовыраженные синдесмофиты, признаки спондилодисцита, склерозирование тел позвонков. Описаны отличия синдрома Сафо от серонегативных спондилоартритов: при данном синдроме не бывает ярко выраженного спондилита с функциональной недостаточностью позвоночника; обычно не развивается коксит; нет системных проявлений [1, 2, 4, 6].

Предполагают, что ХНО и ювенильный ревматоидный артрит – хроническое заболевание с прогрессирующим поражением преимущественно периферических суставов, с полиорганным иммуновоспалительным поражением, затрагивающим глаза, кожу, суставы, почки, сердце и т. д. у части пациентов являются «перекрестными синдромами» единого аутовоспалительного заболевания [4].

Принципы медикаментозной терапии ХНО, как и синдрома Сафо, включают длительное использование преимущественно нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофен, диклофенак, напроксен). Приблизительно у 70 % пациентов в случае непрерывного применения данных лекарственных средств возможна длительная ремиссия. Значительная часть пациентов требует более мощной противовоспалительной терапии с применением глюкокортикостероидов и длительного применения сульфасалазина. В ряде случаев положительные результаты могут быть получены при лечении бисфосфонатами.

Представляем собственное наблюдение. Мальчик Л. 11-ти лет, наблюдался по поводу ЮРА с 2019 года. Анамнез жизни: аллергия на цельное коровье молоко в раннем возрасте, в 6-ти летнем возрасте перенес операции – циркумцизию, лапароскопическое грыжесечение паховой грыжи. Гемотрансфузий не было. Из перенесенных заболеваний отмечают редкие ОРВИ, ветряная оспа, однократное пароксизмальное состояние с нарушением сознания и судорогами, получал противосудорожную терапию (оксетол 150 мг \* 2 раза в день) в возрасте 10 лет. *Наследственность:* у матери – АГ 2 ст. р. 3, гестационный СД, АИТ; у отца – микроинсульт. Бабушка по материнской линии – микроинсульт.

*Анамнез заболевания:* со слов матери, ребенок отмечал боли в шейном отделе позвоночника в течение пяти лет, но прежде не обследовался. В начале 2019 года появилась боль в левой ноге, обращались за консультацией к ортопеду, орто-

педической патологии выявлено не было. Позднее появились боли в правом грудинно-ключичном суставе и височно-нижнечелюстном суставе слева. Амбулаторно консультирован у кардиоревматолога в сентябре 2019: д-з ЮРА? Синдром Шегрена? Спондилоартрит? Был госпитализирован в профильное отделение и проходил лечение с диагнозами: реактивная артропатия, затем ЮРА, олигоартрит, серонегативный по РФ, активность 2, ФК2. Получал НПВС длительно, с сентября 2020 г. В качестве базисной терапии назначен метотрексат 12,5 мг/нед (10 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела). Получал в/венно преднизолон в течение 10 дней во время госпитализации в 2020 г. На фоне проводимой терапии сохранялись жалобы, дисфункция сустава, лабораторная активность заболевания.

Магнитно-резонансная томография челюсти (2020 г.): при исследовании отмечается выраженное неоднородное утолщение левой ветви нижней челюсти до 33\*24\*45 мм с признаками её деструкции, определяется смещение прилежащих мышц-жевательной кнаружи, щечной кнутри. Слева выражены реактивные изменения жевательной, щёчной и крыловидной мышц, окружающей клетчатки, отек в передних отделах околоушной железы. При контрастном усилении отмечается выраженное неравномерное накопление контраста измененной ветвью нижней челюсти слева, прилежащими мягкими тканями. Визуализируются множественные лимфатические узлы – шейные, поднижнечелюстные (диаметром 10 мм по короткой оси). В левом височно-нижнечелюстном суставе отмечается избыток свободной жидкости, головка нижнечелюстной кости отечна. Заключение: МР-признаки объёмного образования левой ветви нижней челюсти с реактивными изменениями прилежащих тканей. Признаки артрита левого височно-нижнечелюстного сустава.

Рентгеновская компьютерная томография челюсти (июнь 2020 г.): при исследовании отмечается неоднородное утолщение левой ветви нижней челюсти, размером 23\*65\*32 мм (за счет периостальной реакции) с признаками деструкции кости, множественными гиподенсивными включениями неправильной формы размером до 10 мм. В головке левой дуги нижней челюсти-множественные субхондральные кисты диаметром до 3 мм. Отмечается утолщение прилежащих мышц (жевательной, щёчной), накапливающие контраст при контрастном усилении. Визуализируются множественные шейные и подчелюстные лимфоузлы, бо-

лее выражено слева, диаметром до 11 мм (по короткой оси). ППН: пневматизированы. Заключение: РКТ-признаки объёмного образования дуги нижней челюсти слева (дифференцировать с хроническим остеомиелитом).

Пациент госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии для проведения трепан-биопсии.

*Данные патологогистологического исследования трепанбиопсии.* Микро: В материале видны фрагменты губчатой кости (столбики костной ткани трепан-биопсии). Костные балки склерозированные, дистрофически измененные, с резорбированными неровными краями и с нарушением процесса ремоделирования. Тенденция к формированию микросеквестрации. В межбалочных пространствах отмечается рыхлая соединительная ткань, содержащая лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофилов. Шик-реакция по выявлению грибов отрицательная.

*Заключение.* Данная морфологическая картина указывает на наличие хронического остеомиелита нижней челюсти слева. Учитывая поражение грудинного конца ключицы необходимо исключить наличие хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита у пациента.

На момент последней госпитализации в кардиологическое отделение (август 2021 г.) предъявлял жалобы на боль в височно-нижнечелюстном левом суставе, боль в коленных, голеностопных суставах, ограничение открывания рта, отек левой щеки, хромота, боли в правом грудинно-ключичном суставе, в шейном отделе позвоночника.

*Объективные данные.* Общее состояние пациента средней тяжести по заболеванию, компенсированное. Сознание ясное. Настроение спокойное. Телосложение правильное. ИМТ – 17,33 кг/м<sup>2</sup>, z-score – 0,2. Т – 36,3 °С. Кожные покровы бледные, дистрофические изменения ногтевых фаланг мизинцев обеих кистей. Отеков нет. Видимые слизистые без изменений. Зев розовый. Язык чистый, влажный. Тоны сердца аритмичные, громкие, ЧСС 84 в мин. Границы сердца перкуторно не расширены. Дыхание везикулярное, хрипов нет, вспомогательная мускулатура в акте дыхания не участвует, ЧД – 18 в мин. АД – 110/65 мм рт. ст. Перкуторно ясный легочной звук. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Перистальтика кишечника выслушивается, симптомы раздражения брюшины

отсутствуют. Стул в норме, цвет обычный, патологических примесей нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Менингеальных знаков нет.

**Локальный статус.** Ассиметрия левой половины лица (отёчность левой половины лица в области дуги нижней челюсти, пальпация левой щеки болезненна, локально температура не изменена, гиперемия отсутствует, подчелюстные ЛУ слева чувствительны, увеличены при пальпации до 12 мм. Движения в коленных, голеностопных, локтевых суставах в полном объеме, безболезненны, локально температура в суставах не изменена. Отечность правого грудинно-ключичного сочленения, при пальпации умеренная боль. Нарушение осанки.

**В общем анализе крови** ускорение СОЭ до 30 мм/ч, признаки латентного дефицита железа, тромбоциты  $515 \cdot 10^9/\text{л}$ .

Антинуклеарные антитела Ig G (ревматическая панель) – отрицательные.

**Биохимическое исследование крови (октябрь 2021).** Общий белок 78,3 г/л, креатинин 38,1 мкмоль/л, мочевины 2 ммоль/л, мочевины к-та 346 мкмоль/л, билирубин общ. 7,8 мкмоль/л, билирубин прямой 2 мкмоль/л, ЩФ 108,6 Е/л, АЛТ 15 Е/л, АСТ 23,2 Е/л, ЛДГ 166,5 Е/л,  $\text{Na}^+$  142 ммоль/л,  $\text{K}^+$  4,1 ммоль/л,  $\text{Cl}^-$  100 ммоль/л,  $\text{Ca}^{2+}$  2,5 ммоль/л,  $\text{P}^{3-}$  1,56 ммоль/л,  $\text{Fe}^{3+}$  5,2 мкмоль/л, ферритин 58,3 мкг/л, Трансферрин 223,3 мг/дл, ОЖСС 56,9 мкмоль/л, ЛЖСС 51,7 мкмоль/л, СРБ 8,3 мг/л, РФ 7 МЕ/мл, Антистрептолизин-О 12IU/ml, МВ-фракция креатинкиназы 7 Е/л; иммуноглобулины (г/л): Ig A 2,83, Ig M 1,25, Ig G 13,6; белки системы комплемента (г/л) С3 1,44, С4 0,33; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (А-ССР) – 0,9 Ед/мл; HLA B27 не обнаружен.

**МРТ правого грудинно-ключичного сустава** (август 2021 г.). МРТ – картина может соответствовать асептическому остеоартриту правого грудинно-ключичного сочленения.

**МРТ н/челюсти слева** (август 2021 г.). МР – картина патологической перестройки левой ветви нижней челюсти с вовлечением обоих отростков и тела, с деструкцией суставного диска левого ВНЧС (более вероятно хронический остеомиелит), увеличение размеров всех групп шейных лимфоузлов с обеих сторон, более вероятно реактивного генеза.

**МРТ головного мозга** (сентябрь 2021 г.). Заключение: МР-данных за интракраниальный объем-

ный процесс, видимых проявлений ОНМК не выявлено. Асимметричное расширение правого б/желудочка. МР-признаки фиброзной дисплазии левой ветви нижней челюсти с реактивными изменениями левой жевательной мышцы. Искривление носовой перегородки.

**Остеосцинтиграфия** (август 2021 г.). Патологический процесс в области нижней челюсти слева. Умеренно выраженный (воспалительный) процесс в области левого крестцово-подвздошного сочленения и правого грудино-ключичного сустава (рис. 1, 2).

**ЭКГ заключение** (август 2021 г.): синусовый ритм, ЧСС 79 в мин. Нормальное положение ЭОС. Феномен укороченного интервала PQ. Изменения в миокарде перегородочной области левого желудочка.

**УЗИ органов брюшной полости:** эхоскопически умеренная гепатомегалия.

**УЗИ щитовидной железы:** эхоскопически лимфоаденопатия, общий объем железы соответствует возрастной норме.

**УЗИ грудинно-ключичного сочленения:** суставные поверхности четкие, ровные, симметричные с обеих сторон. Избыточного количества жидкости и патологических образований в суставных полостях не выявлено. Толщина мягких тканей до сустава слева 4,5 мм, в зоне интереса 5 мм.

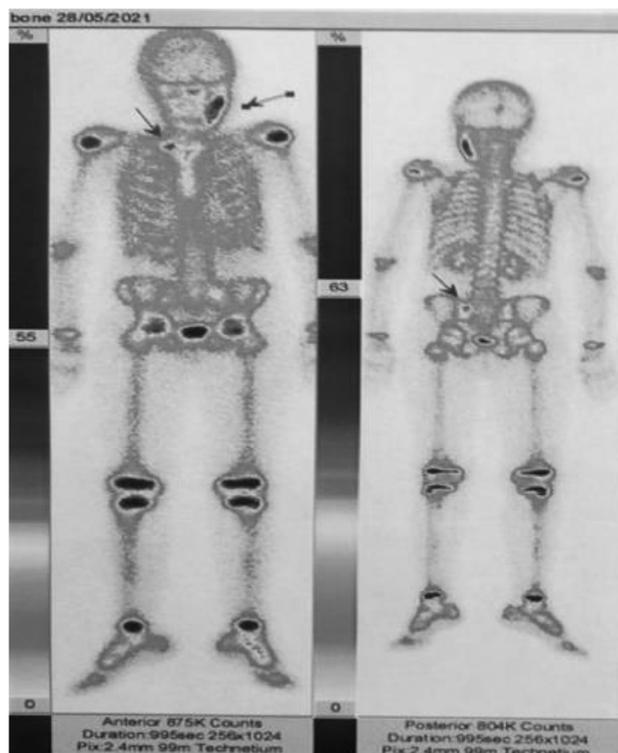


Рис. 1. Остеосцинтиграфия ребенка с ХРМО

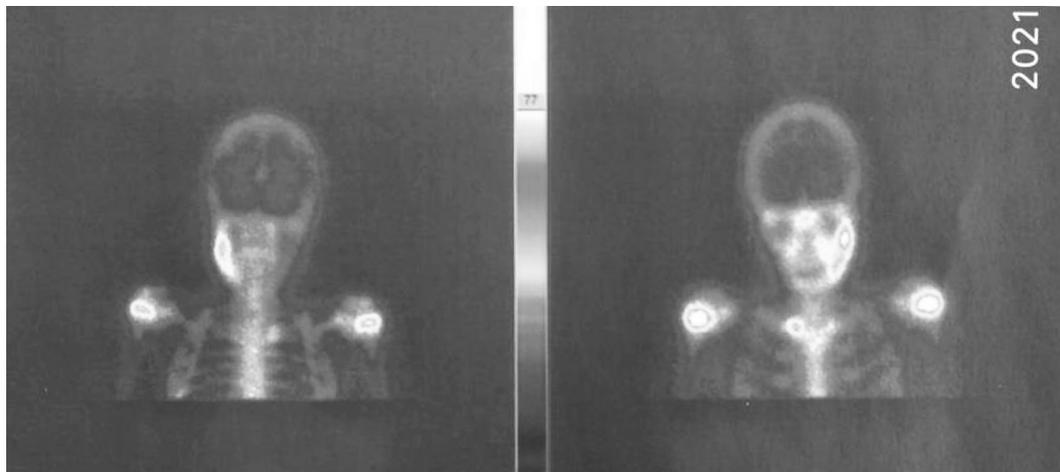


Рис. 2. Остеосцинтиграфия ребенка с ХРМО

Ультразвуковое исследование суставов и мягких тканей: эхопризнаки синовита обоих коленных суставов. Эхоструктурной патологии со стороны голеностопных суставов не выявлено.

ХМ-ЭКГ: за период мониторингирования зарегистрировано: 2 предсердные экстрасистолы днем; 2 эпизода СА-блокады 2 степени; эпизоды миграции водителя ритма от СУ к средним отделам ПП; не пароксизмальная синусовая тахикардия (ЧСС >100 уд/мин), общей продолжительностью.

Ребенок осмотрен фтизиатром (июль 2021 г.). Диаскин-тест отрицательный, данных указывающих на специфический процесс в настоящее время нет; онкологом в июле 2021 г. – хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит аутоиммунной природы?

**Заключительный клинический диагноз:** Аутовоспалительный синдром (полигенный, без установленного генетического дефекта, после выполнения NGS от 22.07.2021). Хронический рецидивирующий аутоиммунный мультифокальный остеомиелит (левой ветви нижней челюсти, крестцово-подвздошные кости, ключица) с деформацией и сыпью на фоне обострения, без лихорадки.

**Сопутствующий:** Вегетативная дисфункция смешанного типа. Однократное пароксизмальное состояние с нарушением сознания и судорогами в анамнезе. На противосудорожной терапии (оксетол 150 мг \*2 раза в день). Простой миопический астигматизм обоих глаз. Латентный дефицит железа. Феномен укороченного интервала PQ.

Проведено лечение: базисная терапия метотрексат 10мг в/м 1раз в неделю до 10.2021 г.; фолиевая кислота 0,001\*1 раз в день кроме дня введения метотрексата; метилпреднизолон

8 мг/сутки с постепенной отменой, гастропротекторы; препараты железа 100 мг/сутки; ЛФК.

Представленный клинический случай хронического рецидивирующего мультифокального остеомиелита, который в течение длительного времени протекал с клиническими проявлениями, расцененными как ЮИА, у ребенка 10 лет, что подтверждает сложность диагностики данного заболевания. У данного пациента не было определено достоверно время дебюта заболевания, имела место схожесть этих патологических состояний по клиническим и патогенетическим признакам. Ввиду полиморфных клинических проявлений ЮРА следует помнить о ХНО и проводить тщательную дифференциальную диагностику в случаях атипичного течения идиопатического артрита особенно без специфических иммунологических маркеров.

### Литература

1. *Autoinflammatory bone diseases* / S. M. Stern, P. J. Ferguson // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2013. – Vol. 39(4). – P. 735–49. – doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002. Epub 2013 Aug 17.
2. *Autoinflammatory bone disorders in childhood* / A. Zibrowska Bech, T. Herlin. – PMID: 25292328.
3. *Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis (SAPHO) Syndrome – Two Presentations of the Same Disease?* / M. Jelušić, N. Čekada, M. Frković, K. Potočki, M. Skerlev, S. Murat-Sušić, K. Husar, T. Đapić, I. Šmigovec, D. Bajramović. – PMID: 30390722.
4. *Shakhbazyan, I. E., Zholobova E. S., Chistyakova E. G. and other. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a pediatric rheumatologist* // *Ros. Pediatric Journal.* – 2006. – № 3. – P. 29–33.
5. *Abaev, Yu. K. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in childhood* // *Belar. "Herald of Surgery".* – 2010. – S. 118–120.
6. *Kopchak, O. L., Kostik M. M., Mushkin A. Yu. Chronic non-bacterial ("sterile") osteomyelitis in the practice of a pediatric*

rheumatologist, modern approaches to diagnosis and treatment: a review of the literature and analysis of our own data // Issues of Modern Pediatrics. – 2016. – P. 33–44.

7. *Torosyan, G. G., Zholobova E. S., Rozvadovskaya O. S., Mikhaleva G. V., Perepelova E. M.* A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a young child // Pediatrics. – 2012. – Vol. 91, № 5. – P. 155–158.

8. *Makarova, T. P., Firsova N. N., Vakhitov Kh. M., Melnikova Yu. S., Valieva L. R., Kuzmina O. I.* Sappho's syndrome: clinical observation // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – P. 192–197.

9. *Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians. Pediatric rheumatology / ed. A. A. Baranova, E. I. Alekseeva; Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, First Moscow State University. Honey. Univ. I. M. Sechenov. – M.: Peditr, 2013. – 120 s.*

10. *Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases / E. N. Aleksandrova, A. A. Novikov, E. L. Nasonov. – 2nd edition. – M., 2012.*

### References

1. *Autoinflammatory bone diseases / S. M. Stern, P. J. Ferguson // Rheum Dis Clin North Am. – 2013. – Vol. 39(4). – P. 735–49. – doi: 10.1016/j.rdc.2013.05.002. Epub 2013 Aug 17.*

2. *Autoinflammatory bone disorders in childhood / A. Ziobrowska Bech, T. Herlin. – PMID: 25292328.*

3. *Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis (CRMO) and Synovitis Acne Pustulosis Hyperostosis Osteitis (SAPHO) Syndrome – Two Presentations of the Same Disease? / M. Jelušić, N. Čekada, M. Frković, K. Potočki, M. Skerlev,*

*S. Murat-Sušić, K. Husar, T. Đapić, I. Šmigovec, D. Bajramović. – PMID: 30390722.*

4. *Shakhbazyan, I. E., Zholobova E. S., Chistyakova E. G. and other.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in the practice of a pediatric rheumatologist // Ros. Pediatric Journal. – 2006. – № 3. – P. 29–33.

5. *Abaev, Yu. K.* Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in childhood // Belar. "Herald of Surgery". – 2010. – S. 118–120.

6. *Kopchak, O. L., Kostik M. M., Mushkin A. Yu.* Chronic non-bacterial ("sterile") osteomyelitis in the practice of a pediatric rheumatologist, modern approaches to diagnosis and treatment: a review of the literature and analysis of our own data // Issues of Modern Pediatrics. – 2016. – P. 33–44.

7. *Torosyan, G. G., Zholobova E. S., Rozvadovskaya O. S., Mikhaleva G. V., Perepelova E. M.* A case of chronic recurrent multifocal osteomyelitis in a young child // Pediatrics. – 2012. – Vol. 91, № 5. – P. 155–158.

8. *Makarova, T. P., Firsova N. N., Vakhitov Kh. M., Melnikova Yu. S., Valieva L. R., Kuzmina O. I.* Sappho's syndrome: clinical observation // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2017. – P. 192–197.

9. *Juvenile arthritis: clinical guidelines for pediatricians. Pediatric rheumatology / ed. A. A. Baranova, E. I. Alekseeva; Scientific Center for Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, First Moscow State University. Honey. Univ. I. M. Sechenov. – M.: Peditr, 2013. – 120 s.*

10. *Modern standards for laboratory diagnosis of rheumatic diseases / E. N. Aleksandrova, A. A. Novikov, E. L. Nasonov. – 2nd edition. – M., 2012.*

Поступила 18.04.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.133>

В. А. Шостак<sup>2</sup>, Е. В. Дегтярева<sup>2</sup>, И. А. Логинова<sup>1</sup>,  
С. А. Павлюкова<sup>1</sup>, А. Б. Сущевский<sup>2</sup>, В. Л. Чавлытко<sup>2</sup>

## РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЭЛАСТОЗА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

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

Эндокардиальный фиброэластоз (ЭФ) является одной из редких и малоизученных проблем детской кардиологии. Несмотря на то, что заболевание описано почти 80 лет назад, проблема ЭФ остается нерешенной в педиатрии. Это обусловлено недостаточной изученностью этиопатогенеза, сложностью пренатальной и неонатальной диагностики. До недавнего времени основной причиной ЭФ считали трансплацентарные вирусные инфекции, обуславливающие развитие раннего врожденного кардита, и, как следствие, кардиомиопатию с преобладанием фибросклеротических процессов. В настоящее время определенное место в генезе ЭФ отводится генетическим факторам. Таким образом, ЭФ можно рассматривать как вариант кардиомиопатии, причиной которой является любой кардиальный стресс. В настоящей статье авторами рассмотрены вопросы эпидемиологии и этиологии заболевания, современные методы диагностики этой патологии, в том числе и антенатальной диагностики, а также представлен клинический случай собственного наблюдения ЭФ у новорожденного ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Ключевые слова:** эндокардиальный фиброэластоз, новорожденные, диагностика, лечение.

V. A. Shostak, E. V. Degtyareva, S. A. Pavlukova, I. A. Loginova,  
A. B. Sushchevski, V. L. Chavlytko

### THE RARE CASE OF ENDOCARDIAL FIBROELASTOSIS IN THE NEWBORN

Endocardial fibroelastosis (EF) is one of the rare and under-studied problems of pediatric cardiology. Despite the fact that the disease was described almost 80 years ago, the problem of EF remains unresolved in pediatrics. This is due to the insufficient study of etiopathogenesis, the complexity of prenatal and neonatal diagnostics. Since the mid-twentieth century and until recently, the main cause of EF was considered to be transplacental viral infections caused early congenital carditis, and in a result of which development of cardiomyopathy with a predominance of fibrosclerotic processes. Currently, a certain role in the genesis of EF is given to genetic factors. Thus, EF can be considered as a cardiomyopathy, the cause of which is any cardiac stress. In this article, the authors describe the issues of epidemiology and etiology of the disease, modern methods of diagnosis, including antenatal diagnostics, and also present a clinical case report of EF in a newborn.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Key words:** endocardial fibroelastosis, newborns, diagnosis, treatment.

**Э**ндокардиальный фиброэластоз (ЭФ) – редкое врожденное заболевание сердца у детей, составляет 1–2 % среди всех врожденных пороков сердца и не имеет гендерных раз-

личий. Термин ЭФ был введен Т. Вайтбергом и А. И. Химмельфарбом в 1943 году. Начиная с середины XX века и до недавнего времени основной причиной ЭФ считали трансплацент-

тарные вирусные инфекции, он рассматривался как следствие раннего врожденного кардита, в результате которого развивалась кардиомиопатия с преобладанием фибросклеротических процессов [1, 2].

В настоящее время определенное место в генезе ЭФ отводится генетическим факторам. Так, выявлено наследование ЭФ по X-сцепленному рецессивному, аутомно-доминантному и аутомно-рецессивному типам. ЭФ связывают с мутацией гена G4.5 и семейным X-сцепленным типом наследования. Есть мнение об аутоиммунном компоненте плода с присутствием в инфильтрате сердечной мышцы Т-клеток и отложением IgM. Среди идиопатических форм ЭФ семейные случаи составляют около 10 % [2].

В настоящее время ЭФ рассматривается как неспецифическая морфологическая реакция эндомиокарда на любой кардиальный стресс, вызывающий изменение клеток эндокарда или миокарда с переходом их в фибробласты и последующим синтезом коллагена и эластина. Таким образом, миокард одного или нескольких отделов сердца (предсердий, желудочков) утолщается. Морфологически эндотелиальные клетки трансформируются в мезенхимальные. Этот переход обусловлен нарушением регуляции трансформирующего фактора роста сигнальных морфогенетических белков. При ЭФ сердце увеличено в размерах, имеет шаровидную форму, преимущественно, за счет увеличения левых отделов. Визуально эндокард жемчужно-белого цвета, непрозрачный, диффузно утолщенный, «волнистый». Гистологически эндокард состоит из чередующихся многочисленных слоев эластической ткани, разделенных слоями коллагена различной степени выраженности. Этот процесс распространяется и на створки клапанов. Постепенно развивается некроз миокарда желудочков; отложение фибрина на внутренней поверхности утолщенного эндокарда, что предрасполагает к повышенному тромбообразованию [1, 4, 5].

Классификация ЭФ построена с учетом локализация процесса, типа нарушений структуры сердечной мышцы, осложнений, связанных с клапанным аппаратом. Клинические проявления заболевания связаны с появлением сразу после рождения (первый вариант течения) или в первые месяцы жизни ребенка (второй вариант) сердечной недостаточности и ее быстрым

прогрессированием. При первом варианте течения ЭФ проявляется с первых минут жизни, острая сердечная недостаточность может закончиться кардиогенным шоком. Второй вариант появляется на фоне острой респираторной инфекции, в дальнейшем стремительно прогрессирует сердечная недостаточность. В классификации данной патологии учитывают также первичный и вторичный ЭФ. Первичный ЭФ развивается при отсутствии факторов в виде клапанных пороков или других врожденных аномалий сердца. Вторичный ЭФ ассоциируется с тяжелыми пороками развития преимущественно левых отделов сердца обструктивного типа [2, 3].

Диагностика ЭФ начинается преимущественно после рождения. Пренатальная диагностика основывается на данных ультразвукового исследования и доплерометрии плода. Необходимо отметить, что в связи с редкостью данной патологии, ультразвуковые маркеры все еще являются неспецифическими и дискутабельными. Среди ультразвуковых характеристик наиболее значимыми являются гиперэхогенное эндокардиальное утолщение стенок желудочков, субэндокардиальные кальцификаты и снижение миокардиальной контрактильности у плода. В постнатальном периоде при появлении признаков сердечной недостаточности проводят эхокардиографию (кардиомегалия, дилатация полостей левого сердца, снижение сократительной и релаксационной способности миокарда левого желудочка, повреждение клапанов, признаки легочной гипертензии), ЭКГ (признаки гипертрофии и перегрузки левого желудочка), исследуют биохимические маркеры повреждения сердца (КФК, КФК-МВ, тропонин-Т), рентгенологическое исследование (сердце в форме шара или трапеции). Дополнительными методами диагностики является компьютерная томография (степень кальцификации и фиброза желудочков) МРТ-диагностика [1, 2, 6].

Прогноз в отношении жизни и здоровья неблагоприятный. При первом варианте дети погибают сразу после рождения или в течение раннего неонатального периода, при втором – возможно продление жизни до двухлетнего возраста при поддерживающей терапии (сердечные гликозиды, диуретики, ингибиторы АПФ, антикоагулянты). Специфического лечения ЭФ нет [3, 6]. Таким образом, проблема ЭФ остается нерешенной в акушерской и педиатрической практи-

ке. Это обусловлено недостаточной изученностью этиопатогенеза, сложностью пренатальной и неонатальной диагностики.

Авторами статьи предлагается разбор клинического случая диффузного эндокардиально-фиброэластоза у новорожденного ребенка.

Девочка Д. родилась от 2-й беременности 2-х преждевременных родов в сроке 225 дней. 1-я беременность закончилась рождением здорового ребенка (кесарево сечение в 2010 году). Настоящая беременность запланирована, с проведением преемственной подготовки. Гестация протекала на фоне острой респираторной инфекции без гипертермии в 16–17 недель, в 24–25 недель осложнилась коронавирусной инфекцией (легкое течение), во втором триместре выявлен кольпит (санирован), отмечались отеки беременной без протеинурии. В 22–23 недели проведена вакцинация первым компонентом VeroCell (без осложнений). Соматический анамнез отягощен наличием аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза, с медикаментозной коррекцией функции щитовидной железы препаратами левотироксина в дозе 125 мкг в сутки.

При проведении скрининговых ультразвуковых исследований плода в 11–12, 20 и 24 недели беременности каких-либо отклонений не установлено. При ультразвуковом исследовании в 29 недель установлены структурные изменения в плаценте, характеризующиеся наличием множественных включений повышенной эхогенности. В сроке гестации 32 недели (225 дней) направлена в стационар в связи с наличием тревожного (ареактивного) типа КТГ. При поступлении выполнено ультразвуковое исследование плода, на котором диагностированы признаки билатерального гидроторакса и асцита у плода, а также плацентомегалии. В связи с наличием ультразвуковых маркеров субкомпенсированной плацентарной недостаточности, неиммунной водянки плода, оперированной матки и срока гестации, принято решение о досрочном родоразрешении операцией кесарева сечения. Извлечена живая недоношенная девочка, масса 2540 граммов, длина 50 см, окружность головы 33 см, окружность груди 33 см, оценка по Апгар 1/ИВЛ. Послед отделен, его масса составила 990 граммов.

Состояние ребенка при рождении крайне тяжелое, что обусловлено тяжелой асфиксией, во-

дьянкой новорожденного. Спонтанное дыхание отсутствует, аускультативно дыхание не прослушивается, тоны сердца глухие, ЧСС 30 ударов в минуту, кожа бледно-цианотичная, выражены распространенные отеки, поза распластанная, двигательной активности нет, атония мышц. Мочеиспускания и стула не было. Начато проведение реанимационных мероприятий согласно Клиническим протоколам диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, утвержденным приказом МЗ РБ от 28.01.2011 № 81. После санации верхних дыхательных путей ребенок интубирован, начата ИВЛ мешком Амбу, одновременно – закрытый массаж сердца; эндотрахеально введен адреналин 0,01 % – 1,0 мл, продолжается закрытый массаж сердца; произведена катетеризация пупочной вены, введена болюсная нагрузка 25 мл физиологического раствора, затем 0,5 мл адреналина в том же разведении. ИВЛ и закрытый массаж сердца продолжались, в вену пуповины повторно введен адреналин в той же дозе, повторно болюсная нагрузка физиологическим раствором 25 мл; на 7-й минуте жизни произведено введение адреналина в той же дозе в третий раз, после чего ЧСС медленно увеличилась до 100 ударов в минуту. Ребенок транспортирован в анестезиолого-реанимационное отделение для новорожденных. Начата ИВЛ «SLE-5000» в режиме HFV 100 % кислородом, при этом ЧСС 80 ударов в минуту, АД 55/23 мм рт. ст. Начата инотропная и вазопрессорная поддержка, трансфузия альбумина. Гастральной зонд поставлен для декомпрессии, диуреза не было. Назначена антибактериальная терапия (амоксиклав), противогеморрагическая терапия (конакион, этамзилат). В общем анализе крови анемия тяжелой степени (гемоглобин  $10^9$  г/л), в КОС – декомпенсированный респираторно-метаболический ацидоз, нарастающий в динамике, в коагулограмме – нет коагуляции, фибриноген 0,9 г/л, в биохимическом анализе крови – гипопроteinемия, дисэлектролитемия. На обзорной рентгенограмме грудной клетки и брюшной полости визуализируется правосторонний пневмоторакс. С целью коррекции анемического синдрома заказана эритроцитарная масса. Через 22 минуты после рождения под контролем УЗИ произведены пункции плевральных полостей в 5-м межреберье справа и в 6-м межреберье слева по передне-

подмышечной линии, получено 40 мл справа и 10 мл слева экссудата соломенного цвета. С целью возмещения дефицита эндогенного сурфактанта введено 200 мг «Сурванты» эндотрахеально. На 45-й минуте жизни начата трансфузия эритроцитарной массы. Выполнена постановка плеврального дренажа справа с целью дренирования плевральной полости по Бюлау, по дренажу получено большое количество воздуха, пневмоторакс частично расправился. В течение последующего часа корректируется инотропная и вазопрессорная поддержка с увеличением добутамина до 25 мкг/кг/мин и адреналина до 1 мкг/кг/мин, противошоковая гормонотерапия, введение кальция – все без эффекта. Через 2,5 часа от рождения развилась стойкая брадикардия; проведены все реанимационные мероприятия: трехкратное введение 0,01 % адреналина 0,5 мл с интервалом в 5 минут, закрытый массаж сердца в течение 30 минут, – безуспешно, констатирована смерть девочки Д.; прожила 2 часа 55 минут.

Таким образом, сформулирован **заключительный клинический диагноз:**

*Основной:* 1. Водянка плода, не связанная с гемолитической болезнью (hydrops fetalis) Код по МКБ Р 83.2

2. Асфиксия тяжелой степени при рождении.

*Осложнения:* СПОД; ДНIII. СНIII. Комбинированный дофаминрезистентный шок. ДВС-синдром. Полисерозит (гидроторакс, гидроперикард, асцит). Напряженный пневмоторакс справа (частично купирован). Анемический синдром.

*Сопутствующий:* Недоношенность 32 недели 1 день. РДС тяжелой степени. Крупный к сроку гестации.

**Патологоанатомический диагноз:**

*Основное заболевание:* 142.4 (главное) – врожденная рестриктивная кардиомиопатия: диффузный фиброэластоз эндокарда желудочков с умеренной дилатацией полостей, гипертрофией и интерстициальным отеком миокарда, распространенными контрактурными повреждениями кардиомиоцитов (масса сердца 28 граммов при норме 11). Р 21.0 (сочетанное) – тяжелая асфиксия при рождении (Апгар 1/ИВЛ).

Патология последа: гиперплазия плаценты (масса 702 грамма при норме 265–400, площадь базальной поверхности 268 см<sup>2</sup> при норме 133–216 см<sup>2</sup>, ППК – 3,6 при норме 4,9–5,5).

Малокровие, нарушение созревания ворсинчатого хориона с выраженным преобладанием незрелых промежуточных ворсин.

*Осложнения основного заболевания:* Р 83.2 – водянка плода и новорожденного: асцит 40 мл, двухсторонний гидроторакс 40 мл справа, 10 мл слева, согласно клиническим данным. Тотальный ателектаз легких.

*Сопутствующие заболевания:* недоношенность 255 дней. Крупный к сроку гестации.

Таким образом, неиммунная водянка была обусловлена врожденной кардиомиопатией с сердечной и, в постнатальном периоде, легочной недостаточностью, приведшей к смерти на 3-м часу жизни. Основная причина смерти – эндокардиальный фиброэластоз. ПЦР к парвовирусу из плаценты и легкого отрицательная.

В данном клиническом случае имеется расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов 1 категории, которое носит формальный характер, поскольку водянка плода стала следствием тяжелой сердечной недостаточности, развившейся внутриутробно как результат кардиомиопатии. Поставить диагноз ЭФ за то короткое время пребывания ребенка в условиях реанимации (неполных 3 часа жизни) было невозможно. Помощь новорожденной девочке оказывалась посиндромно в соответствии с клинической ситуацией. Учитывая некурабельность патологического процесса как на фетальном, так и постнатальном этапах, лечение данного ребенка не могло быть эффективным.

Таким образом, ЭФ можно рассматривать как вариант кардиомиопатии, причиной которой является любой кардиальный стресс, приводящий к патоморфологическим процессам в эндокарде, прогрессивному развитию некурабельных и несовместимых с жизнью осложнений, обуславливая неблагоприятные перинатальные исходы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература

1. Прахов, А. В. Эндокардиальный фиброэластоз у новорожденных и детей первого года жизни / А. В. Прахов, Н. С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – С. 20–27.
2. Черкасов, Н. С. Неонатальная кардиология / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина. – Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ, 2017. – 180 с.

3. Шарыкин, А. С. Перинатальная кардиология: руководство для педиатров, акушеров, неонатологов. – М.: Волшебный фонарь, 2007. – 264 с.

4. Cushing, T. L. Endocardial fibroelastosis in quarterhorse mare / T. L. Cushing // J. Comp. Pathol. – 2013. – Vol. 149, № 2–3. – P. 318–321.

5. Sundeep, N. V. K. A rare case of foetal endocardial fibroelastosis diagnosed on prenatal sonography / N. V. K. Sundeep, M. Venkatesh // Clin Case Studie Rep. – 2020. – doi: 10.15761/CCSR.1000139.

6. Yan, H. Approach an appropriate decision on fetus with endocardial fibroelastosis in collaboration with cardiovascular profile score. A case report / H. Yan, K. Zhou, Z. Zhang [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, Issue 30. – P. e4124. – doi: 10.1097/MD.0000000000004124.

### References

1. Prahov, A. V. Endokardial'nyj fibroelastoz u novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni / A. V. Prahov, N. S. Cherkasov // Astrahanskij medicinskij zhurnal. – 2017. – S. 20–27.

2. Cherkasov, N. S. Neonatal'naya kardiologiya / N. S. Cherkasov, T. N. Doronina. – Astrahan': Izd-vo Astrahanskogo GMU, 2017. – 180 s.

3. Sharykin, A. S. Perinatal'naya kardiologiya: rukovodstvo dlya pediatrov, akusherov, neonatologov. – M.: Volshebnyj fonar', 2007. – 264 s.

4. Cushing, T. L. Endocardial fibroelastosis in quarterhorse mare / T. L. Cushing // J. Comp. Pathol. – 2013. – Vol. 149, № 2–3. – P. 318–321.

5. Sundeep, N. V. K. A rare case of foetal endocardial fibroelastosis diagnosed on prenatal sonography / N. V. K. Sundeep, M. Venkatesh // Clin Case Studie Rep. – 2020. – doi: 10.15761/CCSR.1000139.

6. Yan, H. Approach an appropriate decision on fetus with endocardial fibroelastosis in collaboration with cardiovascular profile score. A case report / H. Yan, K. Zhou, Z. Zhang [et al.] // Medicine. – 2016. – Vol. 95, Issue 30. – P. e 4124. –doi: 10.1097/MD.0000000000004124.

Поступила 29.06.2022 г.

И. В. Юркевич

## ПРИЧИНЫ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

УЗ «6 городская клиническая больница, г. Минск»

**Цель.** Анализ наиболее вероятных причин инфицирования вирусом гепатита С (ВГС), полученных на основании данных эпидемиологического анамнеза пациентов.

**Материалы и методы.** Обследовано 91 пациент, страдающих различными формами ВГС-инфекции, у которых при сборе эпидемиологического анамнеза акцент делался на использование инъекционных психоактивных веществ, наличие гемотрансфузий, хирургических вмешательств, инвазивных лечебно-диагностических процедур, гемодиализ, трансплантация внутренних органов или костного мозга, нанесение татуировок, пирсинг, маникюр в местах лишения свободы, домашних условиях, других учреждениях с использованием потенциально не стерильных инструментов, контакт с кровью пациента с подтвержденным вирусным гепатитом С, незащищенные половые контакты.

**Результаты.** Наиболее распространенными сочетаниями являются хирургические вмешательства с гемотрансфузией, парамедицинские манипуляции, хирургические вмешательства или инвазивные диагностические вмешательства.

**Заключение.** В настоящее время парамедицинские манипуляции стали значимым фактором передачи ВГС.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, эпидемиология, инфицирование, парамедицинские манипуляции, инвазивные вмешательства.

I. V. Yurkevich

## CAUSES OF HEPATITIS C INFECTION

**Purpose.** Analysis of the most probable causes of infection with the hepatitis C virus (HCV), obtained on the basis of epidemiological history of patients.

**Materials and methods.** We examined 91 patients suffering from various forms of HCV infection, in whom, when collecting an epidemiological history, the emphasis was on the use of injectable psychoactive substances, the presence of blood transfusions, surgical interventions, invasive medical and diagnostic procedures, hemodialysis, transplantation of internal organs or bone marrow, tattooing, piercing, manicure in places of deprivation is free, at home, other institutions using potentially non-sterile instruments, contact with the blood of a patient with confirmed viral hepatitis C, unprotected sex.

**Results.** The most common combinations are surgery with blood transfusion, paramedical procedures, surgical interventions or invasive diagnostic interventions.

**Conclusion.** Currently, paramedical manipulations are the dominant factors.

**Key words:** viral hepatitis C, epidemiology, infection, paramedical manipulations, invasive procedures.

Вирус гепатита С (ВГС) впервые был идентифицирован как основной возбудитель парентерального гепатита «ни А, ни В» в апреле 1989 года [1]. На данный момент возбудитель является лидирующей причиной летальных исходов, связанных с поражениями печени, масштабы которой, по различным оценкам, составили 333.000 смертей в 1990 году, 499.000 смертей в 2010 году и 704 000 смертей в 2013 году [2, 3].

По оценкам ВОЗ, в 2019 г. от гепатита С умерло около 290 000 человек, главным образом в результате цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени). Хроническим гепатитом С страдают примерно 58 миллионов человек, при этом ежегодно происходит около 1,5 миллиона новых случаев инфицирования. По имеющимся оценкам, хроническим гепатитом С болеют 3,2 миллиона детей и подростков [4].

Единственный восприимчивый хозяин ВГС – человек.

В странах с низким и средним уровнем дохода причиной большого числа новых случаев инфицирования ВГС является недостаточно развитая система инфекционного контроля. Систематический обзор и мета-анализ показал, что инвазивные лечебно-диагностические вмешательства, и в первую очередь кесарево сечение, гемотрансфузии, трансплантация органов, сеансы гемодиализа, существенно увеличивали риск инфицирования ВГС в Египте в 1989–2013 гг. [5]. Такая же проблема имеется в Республике Корея, Нигерии, Габоне [6–8].

Ежегодно по всему миру выполняется до 16 млрд инъекций и 40 % из них (преимущественно в развивающихся странах) являются небезопасными с точки зрения клинической эпидемиологии и/или не показаны пациенту [9]. Выполняемые с нарушением техники медицинские инъекции могут быть причиной 157 000–315 000 случаев ВГС инфекции ежегодно [10].

Согласно данным глобальной базы Всемирной организации здравоохранения по безопасности препаратов крови, в 2011 году 39 стран мира все еще не проводили рутинный скрининг препаратов крови на гемоконтактные вирусы [11].

В редких случаях возможны вспышки ВГС инфекции в медицинских учреждениях. Согласно данным центра по контролю за заболеваемостью в США в 2008–2014 гг. зафиксированы 22 вспышки ВГС инфекции с 239 случаями заболевших и более 90 000 потенциально экспонированных возбудителем пациентов [12]. Аналогичные сообщения о вспышках ВГС инфекции имеются и из стран Европы [13–15]. В исследовании, включавшем 18 стационаров Испании в 1998–2005 гг., выявлено, что инвазивная процедура являлась единственным воздействием у 67 % пациентов с развившейся ВГС инфекцией [16].

Инфицирование ВГС при гетеросексуальных незащищенных половых контактах не играет существенной роли в распространении данного возбудителя. Проспективное исследование в США, включавшее 500 моногамных гетеросексуальных пар, в которых один из партнеров имел хронический ВГС, продемонстрировало максимальную частоту заболеваемости: 0,07 % на каждый год совместной половой жизни или примерно 1 случай на 190 000 половых контактов [17]. В отличие от гетеросексуальных половых контактов, го-

мосексуальные половые контакты могут играть значительную роль в распространении ВГС, что было отмечено в множественных вспышках данной инфекции среди ВИЧ-позитивных мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) [18, 19]. Исследование случай-контроль показало, что среди ВИЧ-позитивных МСМ основными независимыми факторами инфицирования ВГС являлись низкое число CD4 клеток, потребление инъекционных ПАВ, незащищенные половые контакты, недавно диагностированная инфекция, передающаяся половым путем [20].

### Цель исследования

Установить наиболее вероятные причины инфицирования вирусом гепатита С на основании эпидемиологического анамнеза пациентов.

### Материалы и методы

В данном проспективном исследовании материалом послужили 91 пациент, госпитализированный в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (УЗ «ГКИБ») в период с 2016–2019 гг., с различными клиническими формами ВГС-инфекции.

Критериями включения были пациенты в возрасте старше 18 лет, наблюдавшихся амбулаторно или госпитализированных в УЗ «ГКИБ». При клиническом обследовании пациентов с различными формами ВГС-инфекции оценивались анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез.

При сборе эпидемиологического анамнеза целенаправленно выявлялись следующие факторы инфицирования ВГС: потребление инъекционных психоактивных веществ (продолжающееся либо в отдаленном анамнезе), наличие гемотрансфузий, хирургических вмешательств, инвазивных лечебно-диагностических процедур (фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия), гемодиализ и другие варианты экстракорпоральной детоксикации, трансплантация внутренних органов или костного мозга, нанесение татуировок, пирсинг, маникюр в местах лишения свободы, домашних условиях, других учреждениях с использованием потенциально не стерильных инструментов, контакт с кровью пациента с подтвержденным вирусным гепатитом С, незащищенные половые контакты.

**Острый вирусный гепатит С (ОВГ С)** диагностировался при наличии совокупности следующих критериев:

– эпидемиологические: наличие в анамнезе в ближайшие 3 месяца до обращения за медицинской помощью медицинских (гемотрансфузии, инвазивных диагностических манипуляций с повреждением кожных и слизистых покровов, оперативных вмешательств) и парамедицинских (нанесение татуировок, пирсинг, потребление инъекционных наркотиков, макияж) вмешательств, незащищенных случайных половых контактов с лицами, потенциально инфицированными ВГС;

– клинические признаки продромального периода заболевания: субфебрильная температура, слабость, утомляемость, нарушение аппетита, диспепсический синдром, катаральный синдром, артралгии, экзантема;

– лабораторные: повышение АЛТ в 10 раз и более от значений верхней границы нормы, наличие антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови и/или положительный результат ПЦР исследования на РНК ВГС;

– отсутствие признаков хронического поражения печени по данным общеклинического и лабораторно-инструментального (развернутое биохимическое исследование крови, протромбиновый индекс, УЗИ, ФГДС) обследования.

**Хронический вирусный гепатит С (ХВГС)** диагностировался при наличии следующих критериев: положительный результат ИФА на анти-ВГС, положительный результат ПЦР на РНК ВГС, наличие признаков хронического поражения печени по данным общеклинического и лабораторно-инструментального (общеклиническое исследование крови, развернутое биохимическое исследование крови, протромбиновый индекс, УЗИ, ФГДС, фиброэластометрия) обследования, длительность заболевания свыше 6 месяцев, отсутствие клинико-лабораторных признаков цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

**Диагноз ВГС-ассоциированного цирроза печени (ВГС-ЦП)** ставился пациентам с ранее верифицированным, либо впервые выявленным (на основании серологического и молекулярно-генетического исследований), хроническим ви-

русным гепатитом С при наличии клинических (синдром портальной гипертензии, синдром хронической печеночной недостаточности) и характерных лабораторно-инструментальных признаков цирроза печени (тромбоцитопения, гипопротромбинемия, гипоальбуминемия, признаки портальной гипертензии при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости с доплерографией, варикозно расширенные вены пищевода на ФГДС, высокие значения коэффициента ARFI, коррелирующие со стадией F4, по данным фиброэластометрии печени).

**Диагноз ВГС-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ВГС-ГЦК)** ставился пациентам с ВГС-ассоциированным циррозом печени (ЦП), у которых по результатам лучевых методов исследования (УЗИ органов брюшной полости, компьютерная или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с контрастированием) и/или при гистологическом исследовании биоптата выявлено злокачественное новообразование печени.

Критерием исключения были злоупотребляющие алкоголем инфицированные ВГС, а также лица, имеющие ко-инфекцию вирусами гепатита В, В+Д, ВИЧ.

### Результаты

В таблице 1 представлены данные о распределении пациентов по возрасту и полу в зависимости от клинических форм ВГС-инфекции.

При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с ОВГС С в пределах возможного инкубационного периода заболевания выявлены следующие потенциальные факторы инфицирования: выполнение хирургических вмешательств – у 37,5 % (3/8) пациентов, выполнение инвазивного диагностического вмешательства – у 1 пациента, введение внутривенных психоактивных веществ – у 1 пациента, парамедицинские манипуляции (татуировка) – у 1 пациента. У 2 пациентов с ОВГС С, несмотря на детальный сбор эпидемиологического анамнеза, не была выявлена потенциальная причина инфицирования ВГС.

Таблица 1. Ключевые характеристики пациентов с различными клиническими формами ВГС-инфекции

Признак	ОВГС (n = 8)	ХВГС (n = 39)	ВГС-ЦП (n = 34)	ВГС-ГЦК (n = 10)
Возраст, годы, медиана (25–75 процентиля)	43,0 года (37,0–48,5 лет)	53,0 года (39,0–62,0 лет)	56,5 года (43,8–69,0 лет)	74,0 года (60,8–76,3года)
Мужской пол, %	75,0	59,0	32,4	30,0
Женский пол, %	25,0	41,0	67,6	70,0

При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с изолированным ХВГ С выявлены следующие потенциальные факторы риска инфицирования: наличие хирургических вмешательств в прошлом – у 79,5 % (31/39), гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или плазмы – у 30,8 % (12/39), парамедицинские манипуляции (нанесение татуировок, пирсинг, выполнение маникюра или педикюра потенциально нестерильным инструментарием) – у 20,5 % (8/39), введение внутривенных психоактивных веществ – у 10,3 % (4/39), инвазивных диагностических вмешательств – у 7,7 % (3/39) пациентов, половые контакты с пациентом, инфицированным ВГС – у 5,1 % (2/39). Ни у одного пациента с ХВГ С не отмечено в анамнезе выполнения экстракорпоральной детоксикационной терапии (гемодиализа, плазмафереза), трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток. У 2 пациентов одновременно регистрировались 3 возможных эпидемиологически значимых факторов риска инфицирования ВГС в следующих сочетаниях: хирургическое вмешательство, инвазивные диагностические вмешательства, гемотрансфузия и хирургическое вмешательство, гемотрансфузия, половые контакты с пациентом, инфицированным ВГС. У 35,9 % (14/39) пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза одновременно выявлялись 2 возможных фактора риска инфицирования в следующих сочетаниях: хирургическое вмешательство и гемотрансфузия – 35,7 % (5/14), хирургическое вмешательство и парамедицинские манипуляции – 28,6 % (4/14), хирургическое вмешательство и выполнение инвазивных диагностических процедур – 14,3 % (2/14), внутривенное введение психоактивных веществ и парамедицинские манипуляции – 14,3 % (2/14), хирургическое вмешательство и половые контакты с ВГС-инфицированным пациентом – 7,1 % (1/14) пациентов. 2 пациента с ХВГ С, несмотря на детальный сбор эпидемиологического анамнеза, не смогли указать потенциальную причину инфицирования ВГС.

При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с ВГС-ЦП выявлены следующие потенциальные факторы риска инфицирования: наличие хирургических вмешательств в прошлом – у 76,5 % (26/34), гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или плазмы – у 41,2 % (14/34), инвазивных диагностических вмешательств – у 14,7 % (5/34), парамедицинские манипуляции (нанесение татуировок, пирсинг, выполнение маникюра или пе-

дикюра потенциально нестерильным инструментарием) – у 11,8 % (4/34) пациентов. Ни у одного пациента с ВГС-ЦП не отмечено в анамнезе введения внутривенных психоактивных веществ, половых контактов с пациентом, инфицированным ВГС, выполнения экстракорпоральной детоксикационной терапии (гемодиализа, плазмафереза), трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток. У 1 пациента одновременно регистрировались 3 возможных эпидемиологически значимых факторов риска инфицирования ВГС в следующем сочетании: хирургическое вмешательство, инвазивные диагностические вмешательства и гемотрансфузия. У 44,1 % (15/34) пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза одновременно выявлялись 2 возможных фактора риска инфицирования в следующих сочетаниях: хирургическое вмешательство и гемотрансфузия – 66,7 % (10/15), хирургическое вмешательство и выполнение инвазивных диагностических процедур – 20,0 % (3/15), хирургическое вмешательство и парамедицинские манипуляции – 13,3 % (2/15). 2 пациента с ВГС-ЦП, несмотря на детальный сбор эпидемиологического анамнеза, не смогли указать потенциальную причину инфицирования ВГС.

При сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с ВГС-ГЦК выявлены следующие потенциальные факторы риска инфицирования: наличие хирургических вмешательств в прошлом – у 80,0 % (8/10), гемотрансфузий эритроцитарной массы и/или плазмы – у 50,0 % (5/10), инвазивных диагностических вмешательств – у 20,0 % (2/10), парамедицинских манипуляций (нанесение татуировок, пирсинг, выполнение маникюра или педикюра потенциально нестерильным инструментарием) – у 10,0 % (1/10) пациентов. Ни у одного пациента с ВГС-ГЦК не отмечено в анамнезе введения внутривенных психоактивных веществ, половых контактов с пациентом, инфицированным ВГС, выполнения экстракорпоральной детоксикационной терапии (гемодиализа, плазмафереза), трансплантации солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток. У 2 пациентов одновременно регистрировались 3 возможных эпидемиологически значимых фактора риска инфицирования ВГС в следующем сочетании: хирургическое вмешательство, инвазивные диагностические вмешательства, парамедицинские манипуляции и хирургическое вмешательство, гемотрансфузия эритроцитарной массы и/или плазмы, инвазивные диагностические вмешательства.

У 40,0 % (4/10) пациентов при сборе эпидемиологического анамнеза одновременно выявлялись 2 возможных фактора риска инфицирования (хирургическое вмешательство и гемотрансфузия). Два пациента с ВГС-ГЦК, несмотря на детальный сбор эпидемиологического анамнеза, не смогли указать потенциальные причины инфицирования ВГС.

### Заключение

У пациентов, страдающих различными формами ВГС-инфекции, в анамнезе часто имеются указания на хирургические вмешательства в прошлом (74,7 %), гемотрансфузии эритроцитарной массы и/или плазмы (34,1 %), парамедицинские манипуляции (15,4 %) и выполнение инвазивных диагностических вмешательств (12,1 %). Одновременно два и более возможных фактора риска инфицирования ВГС встречается у 41,8 % пациентов, при этом наиболее распространенными сочетаниями являются хирургические вмешательства и гемотрансфузии – 55,3 %, хирургические вмешательства и парамедицинские манипуляции – 13,2 %, хирургические вмешательства и инвазивные диагностические вмешательства – 10,5 %. Данные факторы являлись ведущими до введения в клиническую практику тестирование на ВГС. В настоящее время возрастает значение парамедицинских манипуляций.

### Литература

1. Choo, Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. – 1989. – Vol. 244(4902). – P. 359–362. – DOI: 10.1126/science.2523562.
2. Lozano, R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2095–2128. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(9995). – P. 743–800. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
4. *Hepatitis C*. WHO Fact sheets. 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
5. El-Ghitany, E. M., Abdel Wahab M. M., Abd El-Wahab E. W., et al. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989–2013): do they differ in Egypt? // *Liver Int*. – 2015. – Vol. 35(2). – P. 489–501. – DOI: 10.1111/liv.12617.
6. Sohn, H. S., Kim J. R., Ryu S. Y., et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Areas with a High Preva-

- lence of HCV in the Republic of Korea in 2013 // *Gut Liver*. – 2016. – № 10(1). – P. 126–132. – DOI: 10.5009/gnl14403.
7. Rerambiah, L. K., Rerambiah L. E., Bengone C., et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections at the Gabonese National Blood Transfusion Centre // *Blood Transfus*. – 2014. – № 12(3). – P. 330–333. – DOI: 10.2450/2013.0144-13.
8. Eze, J. C., Ibeziako N. S., Ikefuna A. N., et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection among children in enugu, Nigeria // *Afr J Infect Dis*. – 2014. – № 8(1). – P. 5–8. – DOI: 10.4314/ajid.v8i1.2.
9. Kane, A., Lloyd J., Zaffran M., et al. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates // *Bull World Health Organ*. – 1999. – № 77(10). – P. 801–807.
10. Pépin, J., Abou Chakra C. N., Pépin E., et al. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010 // *PLoS One*. – 2014. – № 9(6). – P. e99677. – DOI: 10.1371/journal.pone.0099677.
11. Global database on blood safety. In: Blood transfusion safety. World Health Organization. 2011. Available at: [http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/en](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en).
12. CDC Healthcare-Associated Hepatitis B and C Outbreaks Reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008–2014. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm>.
13. de Lédinghen, V., Trimoulet P., Mannant P. R., et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years) // *J Hepatol*. – 2007. – № 46(1). – P. 19–25. – DOI: 10.1016/j.jhep.2006.07.029.
14. Lanini, S., Abbate I., Puro V., et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus epidemic in a haemodialysis unit: outbreak investigation and infection outcome // *BMC Infect Dis*. – 2010. – № 10. – P. 257. – DOI: 10.1186/1471-2334-10-257.
15. Ross, R. S., Viazov S., Khudyakov Y. E., et al. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward // *J Med Virol*. – 2009. – № 81(2). – P. 249–257. – DOI: 10.1002/jmv.21394.
16. Martínez-Bauer, E., Fornis X., Armelles M., et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain // *J Hepatol*. – 2008. – № 48(1). – P. 20–7. – DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.031.
17. Terrault, N. A., Dodge J. L., Murphy E. L., et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study // *Hepatology*. – 2013. – № 57(3). – P. 881–889. – DOI: 10.1002/hep.26164.
18. Hullege, S. J., van den Berk G. E. L., Leyten E. M. S., et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014 // *Clin Microbiol Infect*. – 2016. – № 22(2). – P. 209.e1–209.e3. – DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.012.
19. Martin, N. K., Thornton A., Hickman M., et al. Can Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral Treatment as Prevention Reverse the HCV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men in the United Kingdom? Epidemiological and Modeling Insights // *Clin Infect Dis*. – 2016. – № 62(9). – P. 1072–1080. – DOI: 10.1093/cid/ciw075.
20. Vanhommerig, J. W., Lambers F. A., Schinkel J., et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study // *Open Forum Infect Dis*. – 2015 – № 2(3). – P. ofv115. – DOI: 10.1093/ofid/ofv115.

## References

1. Choo, Q. L., Kuo G., Weiner A. J., et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. – 1989. – Vol. 244(4902). – P. 359–362. DOI: 10.1126/science.2523562.
2. Lozano, R., Naghavi M., Foreman K., et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. – 2012. – Vol. 380(9859). – P. 2095–2128. – DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
3. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386(9995). – P. 743–800. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
4. Hepatitis C. WHO Fact sheets. 2022. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
5. El-Ghitany, E. M., Abdel Wahab M. M., Abd El-Wahab E. W., et al. A comprehensive hepatitis C virus risk factors meta-analysis (1989–2013): do they differ in Egypt? // *Liver Int*. – 2015. – № 35(2). – P. 489–501. – DOI: 10.1111/liv.12617.
6. Sohn, H. S., Kim J. R., Ryu S. Y., et al. Risk Factors for Hepatitis C Virus (HCV) Infection in Areas with a High Prevalence of HCV in the Republic of Korea in 2013 // *Gut Liver*. – 2016. – Vol. 10(1). – P. 126–132. – DOI: 10.5009/gnl14403.
7. Rerambiah, L. K., Rerambiah L. E., Bengone C., et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections at the Gabonese National Blood Transfusion Centre // *Blood Transfus*. – 2014. – Vol. 12(3). – P. 330–333. – DOI: 10.2450/2013.0144-13.
8. Eze, J. C., Ibeziako N. S., Ikefuna A. N., et al. Prevalence and risk factors for hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection among children in enugu, Nigeria // *Afr J Infect Dis*. – 2014. – № 8(1). – P. 5–8. – DOI: 10.4314/ajid.v8i1.2.
9. Kane, A., Lloyd J., Zaffran M., et al. Transmission of hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency viruses through unsafe injections in the developing world: model-based regional estimates // *Bull World Health Organ*. – 1999. – Vol. 77(10). – P. 801–807.
10. Pépin, J., Abou Chakra C. N., Pépin E., et al. Evolution of the global burden of viral infections from unsafe medical injections, 2000–2010 // *PLoS One*. – 2014. – № 9(6). – P. e99677. – DOI: 10.1371/journal.pone.0099677.
11. Global database on blood safety. In: Blood transfusion safety. World Health Organization. 2011. Available at: [http://www.who.int/bloodsafety/global\\_database/en](http://www.who.int/bloodsafety/global_database/en).
12. CDC Healthcare-Associated Hepatitis B and C Outbreaks Reported to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2008–2014. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm>.
13. de Lédinghen, V., Trimoulet P., Mannant P. R., et al. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years) // *J Hepatol*. – 2007. – Vol. 46(1). – P. 19–25. – DOI: 10.1016/j.jhep.2006.07.029.
14. Lanini, S., Abbate I., Puro V., et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus epidemic in a haemodialysis unit: outbreak investigation and infection outcome // *BMC Infect Dis*. – 2010. – № 10. – P. 257. – DOI: 10.1186/1471-2334-10-257.
15. Ross, R. S., Viazov S., Khudyakov Y. E., et al. Transmission of hepatitis C virus in an orthopedic hospital ward // *J Med Virol*. – 2009. – Vol. 81(2). – P. 249–257. – DOI: 10.1002/jmv.21394.
16. Martínez-Bauer, E., Forns X., Armelles M., et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain // *J Hepatol*. – 2008. – Vol. 48(1). – P. 20–7. – DOI: 10.1016/j.jhep.2007.07.031.
17. Terrault, N. A., Dodge J. L., Murphy E. L., et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57(3). – P. 881–889. – DOI: 10.1002/hep.26164.
18. Hullegie, S. J., van den Berk G. E.L., Leyten E. M.S., et al. Acute hepatitis C in the Netherlands: characteristics of the epidemic in 2014 // *Clin Microbiol Infect*. – 2016. – № 22(2). – P. 209.e1–209.e3. – DOI: 10.1016/j.cmi.2015.10.012.
19. Martin, N. K., Thornton A., Hickman M., et al. Can Hepatitis C Virus (HCV) Direct-Acting Antiviral Treatment as Prevention Reverse the HCV Epidemic Among Men Who Have Sex With Men in the United Kingdom? Epidemiological and Modeling Insights // *Clin Infect Dis*. – 2016. – Vol. 62(9). – P. 1072–1080. – DOI: 10.1093/cid/ciw075.
20. Vanhommerig, J. W., Lambers F. A., Schinkel J., et al. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study // *Open Forum Infect Dis*. – 2015. – № 2(3). – P. ofv115. – DOI: 10.1093/ofid/ofv115.

Поступила 22.09.2022 г.

Л. Н. Васильева<sup>1</sup>, Е. В. Никитина<sup>1</sup>, О. С. Лобачевская<sup>1</sup>,  
Н. Н. Рубахова<sup>2</sup>

## ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>2</sup>

Современный акушер-гинеколог часто сталкивается с проблемой коррекции негативных изменений, протекающих в женском организме в перименопаузальном периоде. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 миллиарда, что несомненно делает актуальной тему терапии климактерического синдрома, затронутую авторами статьи. С 2020 года мировое сообщество живет в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. И это несомненно влияет на тактику лечения пациентов с другими патологиями при присоединении данной инфекции. Определенную настороженность вызывает влияние менопаузальной гормональной терапии на систему гемостаза. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) так же активизирует широкий спектр патологических звеньев, воздействуя на многие системы организма, на систему гемостаза в том числе. Авторы рассмотрели современный подход к коррекции климактерических изменений у женщин с использованием менопаузальной гормонотерапии, основные показания и противопоказания для ее назначения, в том числе и в условиях пандемии COVID-19, основанные на рекомендациях международных сообществ по менопаузе.

**Ключевые слова:** менопаузальная гормональная терапия, климактерический синдром, тромбозэмболические осложнения, COVID-19.

L. N. Vasil'eva, E. V. Nikitina, O. S. Lobachevskaya,  
N. N. Rubahova

## HORMONAL THERAPY FOR CLIMACTERIC SYNDROME UNDER THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

A modern obstetrician-gynecologist often faces the problem of correcting the negative changes that occur in the female body in the perimenopausal period. According to the WHO, by 2025 the number of women over the age of 60 will reach 1 billion, which undoubtedly makes the topic of menopausal syndrome therapy discussed by the authors of the article relevant. Since 2020, the global community has been living in a pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. And this undoubtedly affects the tactics of treating patients with other pathologies when this infection is attached. A certain alertness is caused by the influence of menopausal hormonal therapy on the hemostasis system. The new coronavirus infection (COVID-19) also activates a wide range of pathological links, affecting many body systems, including the hemostasis system. The authors reviewed a modern approach to the correction of menopausal changes in women using menopausal hormone therapy, the main indications and contraindications for its appointment, including in the context of the COVID-19 pandemic, based on the recommendations of international communities on menopause.

**Key words:** the menopause hormonal therapy, COVID-19.

Перименопауза, являясь физиологическим периодом доминирования инволюционных процессов в репродуктивной системе, часто предопределяет неблагоприятный прогноз в отношении развития различных болезней по мере старения женщины. Тем более, что с течением времени, развитием медицины и улучшением бытовых условий продолжительность жизни людей увеличилась. Так средний возраст, на который приходится начало климактерического периода, у жительниц Европы приходится на 45–55 лет. Спонтанное преждевременное наступление менопаузы у женщин в возрасте до 40 лет встречается у 1 % женщин среди всей популяции земного шара, и до 30 лет у 0,1 % женщин соответственно [5, 8]. В то же время, по данным NAMS (Североамериканское общество по менопаузе) от 2015 года около 42 % женщин в возрасте 60–65 лет продолжают испытывать вазомоторные симптомы климактерического синдрома, оказывающие крайне негативное воздействие на здоровье и качество жизни. По данным ВОЗ к 2025 году численность женщин в возрасте более 60 лет достигнет 1 миллиарда. Современный акушер-гинеколог часто сталкивается с проблемой негативных изменений, протекающих в женском организме в околоменопаузальном периоде. Решение вопросов этого «проблемного» периода является крайне актуальным, учитывая эмансипированность и активность современной женщины во всех сферах жизни (рисунок 1) [1, 6].

Так в Республике Беларусь на конец 2018 года проживало более 2 миллионов женщин, находящихся в фазе вступления или же непосредственно в самом климактерическом периоде, что составляет 47,5 % от всей женской популяции страны в этот период (таблица 1) [1, 6]. Это подчеркивает актуальность проблемы своевременной коррекции климактерических нарушений.

На сегодняшний день, согласно рекомендациям международного сообщества по менопаузе (IMS) от 2016 года, наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения климактерического синдрома является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Применение МГТ влечет за собой целый ряд позитивных эффектов на организм женщины: улучшение когнитивной функции у женщин, мощный антидепрессивный эффект, улучшение прогноза при хронической бессоннице; значительное повышение качества сексуальной жизни, уменьшение симптомов урогенитальной атрофии [6, 8].

Международные сообщества по проблеме менопаузы (IMS, NAMS, WHI (рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование Women's Health Initiative)) выдвинули следующие положения по назначению МГТ [4, 7, 8]:

1. Индивидуализация МГТ: выгода лечения должна превалировать над потенциальными рисками для конкретной женщины. Рекомендовано обязательное выполнение клинико-лабораторного

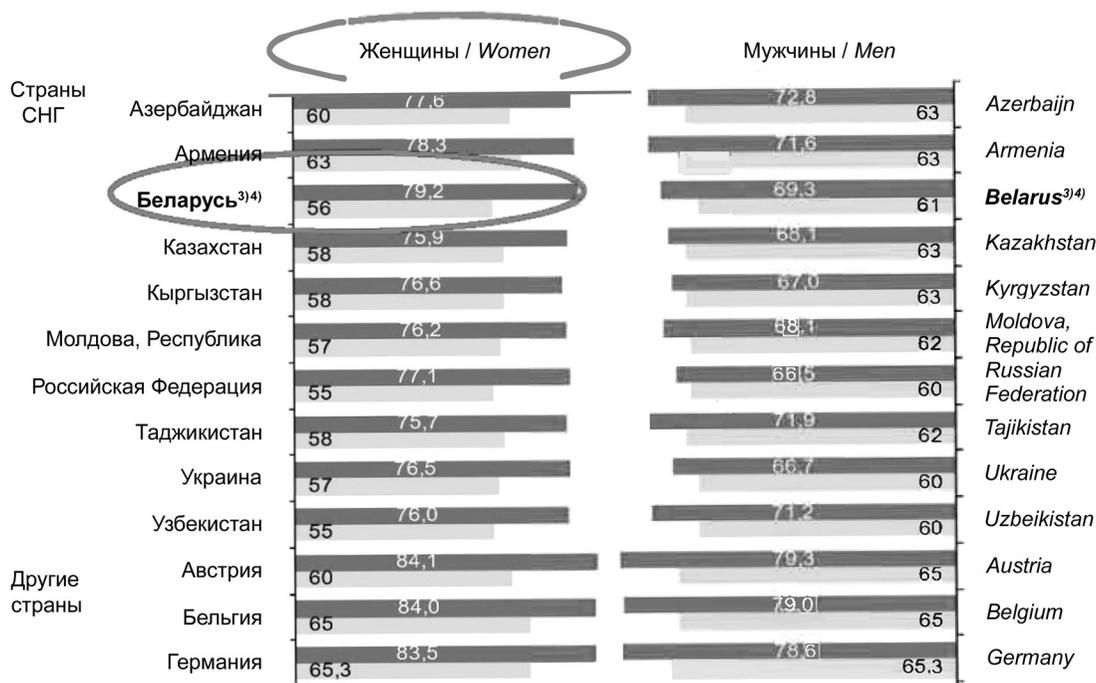


Рисунок 1. Ожидаемая продолжительность при рождении и пенсионный возраст, установленный законодательством за 2018 год [1]

Таблица 1. Численность населения по возрастным группам в РБ [1]

	2012	2015	2016	2017	2018
Женщины Women					
Всего/Total	5 066 857	5 071 671	5 077 522	5 078 185	5 070 289
в том числе в возрасте, лет: of wich by age, years:					
0-4	258 706	277 863	283 890	287 884	281 448
5-9	216 752	244 073	252 975	260 988	268 251
10-14	219 287	215 723	215 321	217 822	224 653
15-19	265 712	225 919	222 403	220 459	220 281
20-24	357 801	307 287	288 763	269 600	249 213
25-29	381 729	378 674	371 688	359 474	348 588
30-34	347 505	369 035	374 875	381 577	384 216
35-39	338 316	340 655	343 229	346 397	350 574
40-44	336 630	338 177	338 060	336 387	335 305
45-49	371 597	337 485	334 486	333 592	334 221
50-54	416 482	397 012	382 371	366 973	352 950
55-59	358 892	394 478	402 182	406 781	405 702
60-64	310 590	329 150	338 008	347 316	357 615
65-69	180 716	247 342	275 823	293 998	303 984
70 и старше 70 and over	706 142	668 798	653 448	648 937	653 288

обследования пациентки перед назначением МГТ (таблица 2) [7]. При назначении МГТ необходимо учитывать противопоказания (таблица 3) [7].

2. Концепция «терапевтического окна»: раннее начало (менопаузальный переход и ранняя постменопауза) и достаточная продолжительность МГТ (оптимальным считается применение МГТ до 60 лет или до 10 лет от момента наступления менопаузы). В тоже время в случае полного информирования и тщательного мониторинга состояния здоровья у женщин после 60 лет, МГТ может быть продолжена с использованием самой низкой эффективной дозы. Вагинальные формы эстрогенов при необходимости могут быть использованы в любом возрасте [7, 8].

3. Использование МГТ одобрено, в первую очередь, для профилактики остеопороза (признавая, что эффективность теряется с прекращением терапии), купирования вазомоторных и урогенитальных симптомов климактерического синдрома, а также проявлений преждевременной гипострогении различного генеза [8].

4. Для постоянной МГТ применяют только натуральные эстрогены в низких дозах (минимальная эффективная дозировка эстрогенного компонента в пересчет на эстрадиол в составе МГТ является доза в 0,5 мг) [7].

5. Монотерапия эстрогенами при интактной матке недопустима, так как значительно повышает риск гиперпластических процессов (по дан-

ном IMS от 2016 года нерациональное использование эстрогенов «без прикрытия» прогестегенами в течение 1 года приводит к гиперплазии в 20 % случаев) [7,8]. Согласно последним данным, наиболее «безопасным» способом возмещения эстрогенного дефицита является его вагинальное применение. Такая форма введения препарата, согласно данным NAMS от 2017 года, не обязательно требует добавления гестагенного компонента в схему терапии [8].

Назначая гормональную терапию климактерического синдрома, врачу необходимо помнить и о возможных нежелательных эффектах лекарственных средств. Так определенную настороженность вызывает влияние МГТ на систему гемостаза. Риск тромбозмобилических осложнений при применении МГТ связывают только с использованием пероральных препаратов (прохождение эстрадиола через печеночный барьер с последующей активацией протромботических факторов), при этом более низкие дозы связаны с меньшим риском (схема 1) [7].

С 2020 года мировое сообщество живет в условиях пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. И это несомненно влияет на тактику лечения пациентов с другими патологиями при присоединении данной инфекции. Так, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) активирует широкий спектр патологических звеньев, воздействуя на многие системы организма, в том числе

Таблица 2. Перечень мероприятий, проводимых перед назначением МГТ

Обязательные мероприятия	
Уточнение личного и семейного анамнеза	1. Аллергологический анамнез. 2. Онкопатология репродуктивных органов и другой локализации. 3. Гистерэктомия, овариэктомия, экстирпация матки с придатками или без; причины вышеуказанных вмешательств. 4. Наличие тромбозов в анамнезе. 5. Остеопороз / переломы. 6. Порфирия. 7. Заболевания сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы. 8. Диабет. 9. Деменция. 10. Курение, употребление алкоголя
Общие исследования	1. Индекс массы тела. 2. Артериальное давление. 3. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, гемастазиграмма, липидограмма, ТТГ крови, ФСГ, ТЗ, Т4, ЛГ, общий тестостерон. 4. Гинекологическое исследование. 5. PAP – тест или жидкостная цитология. 6. УЗИ органов малого таза. 7. ЭКГ и рентгенография органов грудной клетки. 8. Обследование молочных желез (маммография, УЗИ молочных желез)
Дополнительные мероприятия (по клинической ситуации)	
Узкие исследования	1. УЗИ органов брюшной полости. 2. Денситометрия. 3. Колоноскопия. 4. Генетическое исследование на предмет генетических тромбофилий

Таблица 3. Противопоказания к использованию МГТ

Беременность, лактация	Детский и подростковый возраст до 18 лет
Влагалищное кровотечение неясного происхождения	Подтвержденный или предполагаемый диагноз рака молочной железы
Подтвержденный или предполагаемый диагноз гормонозависимого предракового заболевания или гормонозависимой злокачественной опухоли	Тяжелые заболевания и опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные)
Острый артериальный тромбоз или тромбоземболия (такие как инфаркт миокарда, инсульт)	Тромбоз глубоких вен в стадии обострения, тромбоземболии в настоящее время или в анамнезе
Выраженная гипертриглицеридемия	Повышенная чувствительность к компонентам препарата



Схема 1. Протромботические эффекты пероральных эстрогенов

на систему гемостаза. Пневмония COVID-19 связана с разрушением эндотелиальных клеток, экспрессией тканевого фактора и активацией системы гемостаза [9]. Одним из возможных механизмов тромбоза при COVID-19 является прямое повреждение эндотелиальных клеток сосудов вирусом SARS-CoV-2. Вместе с тем воспаление также способствует тромбозу при помощи раз-

личных механизмов, включая активацию эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов и фактора VIIa, а также путем изменения фибринолиза и естественных антикоагулянтных путей (например, посредством изменения уровней тромбомодулина, протеинов C и S) [14, 15]. Кроме того, при COVID-19 может развиться потенциально летальная реакция иммунной системы – цитокино-

вый шторм, в результате чего высвобождаемые цитокины (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли и др.) повреждают эндотелий сосудов, усиливают воспаление, происходит обнажение тромбогенных структур (коллаген, молекулы адгезии тромбоцитов и др.), что способствует образованию тромбов [11]. Инфекция COVID-19 способствует развитию системного васкулита в виде поражения сосудов мелкого и среднего калибра, появление антифосфолипидных антител вносит свой вклад в усугубление ДВС-синдрома [12]. По данным итальянского исследования Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al., 2020 г., частота венозной тромбозии у пациентов с COVID-19 (несмотря на тромбопрофилактику) составила 27,6 % в отделении интенсивной терапии и 6,6 % в отделениях общего профиля, частота ишемического инсульта и острого коронарного синдрома составила 2,5 и 1,1 % соответственно [10].

Назначать или отменять МГТ в условиях пандемии COVID-19? По данным обзора информации о ведении пациенток, получающих МГТ в период пандемии COVID-19, пандемия COVID-19 не является противопоказанием к назначению и продолжению МГТ [3]. Однако подходить к выбору гормональных препаратов необходимо с большой осторожностью, чтобы не допустить дополнительных тромбофилических состояний, способных спровоцировать венозные тромбозические осложнения. Учитывая риски, а также положительное влияние МГТ на параметры метаболизма, следует применять индивидуальный подход к применению МГТ у женщин, болеющих новой коронавирусной инфекцией. Согласно позиции международных ассоциаций, надо придерживаться следующих пунктов [3, 13]:

1. Если COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме, то никаких особенных стратегий, в том числе изменения МГТ, не требуется.

2. Если COVID-19 протекает в среднетяжелой форме, не требующей госпитализации, то МГТ можно не отменять и не обязательно переходить на трансдермальную терапию (данные различных авторов в этом отношении спорные).

3. Женщинам с тяжелым течением COVID-19 при госпитализации большинство сообществ рекомендует отменить гормональную терапию (как комбинированные пероральные контрацептивы, так и МГТ) до периода выздоровления и восстановления мобильности.

При выборе препаратов МГТ не следует отказываться от пероральной формы, поскольку она,

в отличие от трансдермальной, в должной мере защищает женщину от многих заболеваний. Назначая МГТ, важно использовать инертные гестагены, которые не снижают положительные свойства эстрогенов, в том числе такие, как уменьшение воспалительной реакции и повышение иммунитета при COVID-19. Максимально инертным гестагеном является дидрогестерон, в то время как гестагены III и IV поколений не обладают селективным воздействием только на эндометрий и могут способствовать повышению риска тромбозов, особенно в условиях COVID-19.

Таким образом, МГТ, имеющая большие возможности в коррекции климактерических расстройств, в современных условиях пандемии COVID-19 должна подбираться индивидуально с учетом не только семейного и персонального анамнеза, а также с учетом рисков новой коронавирусной инфекции.

## Литература

1. Женщины и мужчины Республики Беларусь. 2018: Статистический сборник / ред. колл.: И. В. Медведева, И. С. Кангро, Ж. Н. Василевская [и др.]. – М.: Белстат, 2018.
2. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Российское общество акушеров-гинекологов. Минздрав России. – М., 2021.
3. Кузнецов, М. Р., Решетов И. В., Папышева О. В. и др. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии COVID-19 // Лечебное дело. – 2020. – № 3. – С. 47–51. – DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256.
4. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Лобачевская О. С., Соколовская Д. О. Современные подходы к диагностике и лечению климактерических нарушений // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 142–146.
5. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Соколовская Д. О. Менопаузальная гормонотерапия: за или против? // Медицинский журнал. – 2019. – № 3 (66). – С. 142–146.
6. Васильева, Л. Н., Рубахова Н. Н., Никитина Е. В., Соколовская Д. О. Климактерический период: вопросы контрацепции и менопаузальной гормонотерапии // Медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 126–130.
7. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. // Fenton the IMS Writing Group. – М.: Taylor & Francis Group, 2016. – С. 110–150.
8. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society / Representatives of the NAMS of Trustes and other experts in women's health. – М.: NAMS, 2017. – С. 728–753.
9. McGonagle, D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // Lancet Rheumatol. – 2020. – № 2 (7). – P. e437–e445. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
10. Lodigiani, C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients

admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

11. *Escher, R., Breakey N., Lämmle B.* Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 62. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

12. *Alvarado-Moreno, J. A., Majluf-Cruz A.* COVID-19 and Dysfunctional Endothelium: The Mexican Scenario // *Arch Med Res.* – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 587–8. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.

13. *Cagnacci, A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.* Board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 138. – P. 76–7. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.

14. *Iba, T., Connors, J. M. & Levy, J. H.* The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

15. *Windyga, J.* COVID 19 a zaburzenia hemostazy // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – P. 59–68.

## References

1. *Zhenshchiny i muzhchiny Respubliki Belarus'. 2018:* Statisticheskij sbornik / red. koll.: I. V. Medvedeva, I. S. Kangro, Zh. N. Vasilevskaya [et al.]. – M.: Belstat, 2018.

2. *Klinicheskie rekomendacii. Menopauza i klimaktericheskoe sostoyanie u zhenshchiny.* Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Minzdrav Rossii. – M., 2021.

3. *Kuznecov, M. R., Reshetov I. V., Papysheva O. V. et al.* Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya v usloviyah pandemii COVID-19 // *Lechebnoe delo.* – 2020. – № 3. – P. 47–51. – DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12256.

4. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Lobachevskaya O. S., Sokolovskaya D. O.* Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu klimaktericheskikh narushenij // *Medicinskij zhurnal.* – 2018. – № 2. – S. 142–146.

5. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Sokolovskaya D. O.* Menopauzal'naya gormonoterapiya: za ili protiv? // *Medicinskij zhurnal.* – 2019. – № 3 (66). – S. 142–146.

6. *Vasil'eva, L. N., Rubahova N. N., Nikitina E. V., Sokolovskaya D. O.* Klimaktericheskij period: voprosy kontracepcii i menopauzal'noj gormonoterapii // *Medicinskij zhurnal.* – 2020. – № 2. – S. 126–130.

7. *52016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy / R. J. Baber, N. Ranay & A. Fenton the IMS Writing Group.* – M.: Taylor & Francis Group, 2016. – S. 110–150.

8. *The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society / Representatives of the NAMS of Trustes and other experts in women's health.* – M.: NAMS, 2017. – S. 728–753.

9. *McGonagle, D., O'Donnell J. S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol.* – 2020. – № 2 (7). – P. e437–e445. – DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.

10. *Lodigiani, C., Iapichino G., Careno L. et al.* Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 9–14. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.

11. *Escher, R., Breakey N., Lämmle B.* Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation // *Thromb Res.* – 2020. – Vol. 190. – P. 62. – DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

12. *Alvarado-Moreno, J. A., Majluf-Cruz A.* COVID-19 and Dysfunctional Endothelium: The Mexican Scenario // *Arch Med Res.* – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 587–8. – DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.004.

13. *Cagnacci, A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.* Board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: Should hormone therapy be discontinued? // *Maturitas.* – 2020. – Vol. 138. – P. 76–7. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022.

14. *Iba, T., Connors, J. M. & Levy, J. H.* The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 // *Inflamm. Res.* – 2020. – Vol. 69. – P. 1181–1189.

15. *Windyga, J.* COVID 19 a zaburzenia hemostazy // *Med. Prakt.* – 2020. – № 7–8. – P. 59–68.

Поступила 12.07.2022 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.150>*В. Э. Бутвиловский, А. В. Бутвиловский***ИЗ ИСТОРИИ КАФЕДРЫ БИОЛОГИИ.  
ПРОФЕССОРА КАФЕДРЫ***УО «Белорусский государственный медицинский университет»***Ирина Владимировна Рачковская.**

Родилась 9 мая 1938 года в г. Минске в семье служащих. Окончила СШ № 10 г. Минска в 1955 году и поступила на биологический факультет Белорусского государственного университета им. В. И. Ленина, который закончила в 1960 году, получив специальность «Биолог-химик».

Вся дальнейшая ее судьба тесно связана с Белорусским (Минским) государственным медицинским университетом (институтом). С сентября 1960 года работала старшим лаборантом, а с октября 1961 года по июль 1964 года – младшим научным сотрудником кафедры фармакологии Минского государственного медицинского института.

В июле 1964 года была переведена ассистентом на кафедру биологии медицинского института, на которой работала по 2013 год, получив в ноябре 1976 года звание доцента, а в сентябре 1988 года – звание профессора.

Занималась исследованием токсичности фармацевтических препаратов при различных способах введения в условиях острого и хронического эксперимента. Ирина Владимировна – ученица



Профессор, доктор биологических наук  
Рачковская Ирина Владимировна (1938–2019)

профессора К. С. Шадурского, под руководством которого в 1965 году выполнила и успешно защитила диссертацию «Влияние димекарбина на содержание 5-окситриптамина в центральной нервной системе животных (собаки, морские свинки, белые крысы)» на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Дальнейшие научные исследования проводились в области проблем гельминтозов человека и животных, которые до сих пор являются актуальными для Беларуси. При сотрудничестве с кафедрой биологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова и лабораторией гельминтологии АН СССР И. В. Рачковская изучала тонкую структуру нематод (аскаридии, токсокары, гетеракисы) и тканей их хозяев (печень, тонкая и слепая кишка цыплят и кошек) при воздействии антигельминтиков различной химической структуры и механизма действия. Данные были получены при исследовании тканей паразита и хозяина с применением морфологических (световая и электронная микроскопия), гистохимических и математических методов. Впервые примененный в гельминтологии метод информационного анализа позволял давать более объективную оценку ответной реакции биологических систем на действие фармакологических агентов.

В 1986 году Ириной Владимировной была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук на тему «Тонкая структура нематод и тканей хозяина при воздействии антигельминтиков». Научным консультантом по этой теме являлся известный паразитолог – Ю. К. Богоявленский, профессор, заведующий кафедрой биологии 1-го Московского медицинского института им. И. М. Сеченова. И. В. Рачковская разработала метод комплексного исследования тканей паразита и хозяина при гельминтозах животных, также она являлась автором метода информационного анализа в экспериментальной гельминтологии (2 свидетельства на изобретения).



Коллектив кафедры биологии, 1977 год. Обсуждение методики проведения практических занятий со студентами.

Слева направо: доцент Рачковская И. В., лаборант, ассистент Беляева А. А., лаборант Лисневская О. И., старший преподаватель Ахремчик Н. М., ассистент Стамбровская В. М., доцент Гладкая Л. С., доцент Гусева И. С.

Большинство врачей, работающих в нашей стране и за рубежом, знают и с благодарностью помнят Ирину Владимировну. За время работы на кафедре биологии И. В. Рачковская проявила большие организаторские способности, успевала сочетать педагогическую, научную и общественную работу.

Практические занятия, проводимые Ириной Владимировной, проходили интересно, живо, так

как преподаватель тщательно готовилась к ним, продумывала каждую фразу, обращала внимание на новые факты, передавала свой богатый опыт и знания будущим врачам. Профессор И. В. Рачковская была прекрасным лектором, ее лекции освещали современные достижения биологии и медицины, студенты с большим интересом и вниманием слушали и конспектировали их. Ирина Владимировна неоднократно участвовала



Коллектив кафедры биологии, 2006 год. Слева направо сидят: доцент Стамбровская В. М., профессор Заяц Р. Г., доцент Давыдов В. В., доцент Бутвиловский В. Э., профессор Рачковская И. В., старший преподаватель Жигунова И. И., старший преподаватель Шепелевич Е. И., ассистент Петренко Л. Д. Слева направо стоят: ассистент Сахно И. П., ассистент Карасева Е. И., ассистент Черноус Е. А., ассистент Бережко Т. А., ассистент Веремейчик А. П., старший преподаватель Якимова Е. Ф., ассистент Чаплинская Е. В., ассистент Мезен Н. И., старший лаборант Марковец В. И., старший преподаватель Романова Т. Г., ассистент Головач О. А., ассистент Сычик Л. М., лаборант Руклецова Э. А., лаборант Хамутовская Л. С., ведущий лаборант Захаренко И. В., лаборант Павловская Г. В.

в приеме вступительных экзаменов в качестве экзаменатора и председателя предметной комиссии по биологии.

Список печатных работ включает более 220 наименований, в последние годы это преимущественно учебно-методическая литература (более 140 изданий).

Автор более 80 научных работ, многие из которых опубликованы в зарубежных изданиях. В общем числе научных работ значительный удельный вес занимают исследования, посвященные вопросам гельминтологии, педагогики высшей школы, методике преподавания биологии студентам медицинских ВУЗов.

Наиболее значимыми работами с ее непосредственным участием являются:

«Нематоды и антигельминтные средства». М.: Медицина, 1994;

«Ветеринарная и медицинская паразитология». Энциклопедический справочник. М., Мед. литература, 2001;

«Пособие по биологии для абитуриентов». Минск: Вышэйшая школа, 1996;

«Основы общей и медицинской паразитологии». Минск: 2002;

«Основы общей и медицинской генетики», Минск: «Вышэйшая школа», 2003;

«Биология для поступающих в вузы», Минск: «Вышэйшая школа», 2006;

«Биология в таблицах, схемах и рисунках». Ростов н/Д : Феникс, 2012.

Профессор И. В. Рачковская – один из авторов национального учебника «Медицинская биология и общая генетика» / Заяц Р. Г., Бутвиловский В. Э., Давыдов В. В., Рачковская И. В. – Минск : Выш. школа, – 495 с., который вышел в свет в 2011 году и выдержал 3 издания.

Профессор И. В. Рачковская всегда охотно делилась своим опытом работы с молодыми учеными при выполнении диссертационных исследований. Она выступала в роли консультанта, оппонента и рецензента кандидатских и докторских диссертаций.

В 1983–1984 гг. профессор И. В. Рачковская принимала участие в составлении пятитомной «Энцыклапедыі прыроды Беларусі».

На протяжении всего периода работы на кафедре биологии Ирина Владимировна многократно выступала с научными докладами на республиканских и международных научных конференциях, длительное время руководила студенческим научным кружком кафедры.

Под ее руководством студентами сделано большое количество научных докладов, многие из которых получали высокие оценки на Республиканских смотрах студенческих научных работ. Профессор И. В. Рачковская передавала свой большой опыт работы в вузе молодым преподавателям, снабжала сотрудников кафедры новейшей общественно-политической литературой.

Ирина Владимировна была очень образованным и интеллигентным человеком. Она очень любила театр, особенно постановки Национального академического театра имени Янки Купалы. Благодаря Ирине Владимировне сотрудники кафедры биологии постоянно посещали премьеры и спектакли. Такие известные актеры, как С. Станюта, Г. Гарбук, В. Филатов, Н. Денисов, Е. Мазаев, Г. Толкачева, З. Броварская, часто бывали на кафедре, знакомили преподавателей и студентов с белорусской литературной классикой.

Особенно близка Ирина Владимировна с Татьяной Назарьевной Алексеевой и после ее кончины в 1996 году написала книгу «Бы ўсмешка вечаровага сонца...»: [Кн. пра засл. артыстку Рэсп. Беларусь Таццяну Аляксееву / уклад. зб. – крытык Б. Бур'ян і д. біял. н. І. Рачкоўская]. – Мн.: Б. и., 1997. – 47 с.

Ирина Владимировна также организовывала выставки и для своей сестры – художницы Натальи Аминовны, работающей в различных техниках: живопись, масло, пастель, графика, керамика.

Еще одним любимым делом Ирины Владимировны был сбор грибов. У нее была огромная коллекция книг о грибах, и не было ни одного гриба, о котором она не знала, поэтому всегда консультировала любого любителя «грибной охоты».

Всю свою жизнь Ирина Владимировна занималась общественной работой. Она неоднократно избиралась членом парткома института, курировала художественную самодеятельность, была членом месткома и партийного бюро лечебного факультета, членом редколлегии журналов «Кругозор» и «Медицинский журнал», председателем первичной организации общества Красного Креста, секретарем участковых избирательных комиссий и др.

Являлась членом комиссии по борьбе с паразитарными болезнями при Министерстве здравоохранения БССР, входила в состав Совета по защите диссертаций.

Особое внимание И. В. Рачковская уделяла воспитательной работе среди студентов, была ку-

ратором студенческих групп, вовлекала их в художественную самодеятельность, научные кружки, занятия спортом и т. п.

За свой многолетний и плодотворный труд Ирина Владимировна была награждена Юбилейной медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В. И. Ленина», медалью «Ветеран труда», грамотами и дипломами РК КПБ, ЦК и РК ЛКСМБ, ЦК профсоюза медработников, Грамотой Министерства высшего и среднего специального образования БССР, отмечалась благодарностями Министерства здравоохранения РБ и Министерства образования РБ.

В октябре 2012 г. Президиум Белорусского профсоюза работников здравоохранения награждал профессора И. В. Рачковскую Почетной грамотой.

Более 50 лет отдано любимому делу – педагогической деятельности; сколько врачей подготовлено ею за это время – трудно подсчитать.

В 2013 году по состоянию здоровья Ирина Владимировна ушла на пенсию.

Скончалась Ирина Владимировна Рачковская в 2019 году.

#### **Роман Георгиевич Заяц.**

Родился в деревне Славково Несвижского района Минской области в семье учителей. В 1957 году окончил среднюю школу и поступил на лечебный факультет Минского медицинского института.

По окончании института в 1963 году поступил в аспирантуру при кафедре биологии МГМИ. После окончания аспирантуры с 1966 года по 1978 год работал на кафедре биологии ассистентом.



Профессор, кандидат медицинских наук  
Заяц Роман Георгиевич (1940 г. р.)

В 1967 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Сравнительное иммунохимическое исследование аскарид человека и свиньи» (научный руководитель – доцент Буховцова А. Д.), и в этом же году ему присуждена ученая степень кандидата медицинских наук.

В 1978 году присвоено ученое звание доцента, и с 1978 года по 1988 год Роман Георгиевич работал доцентом кафедры биологии.

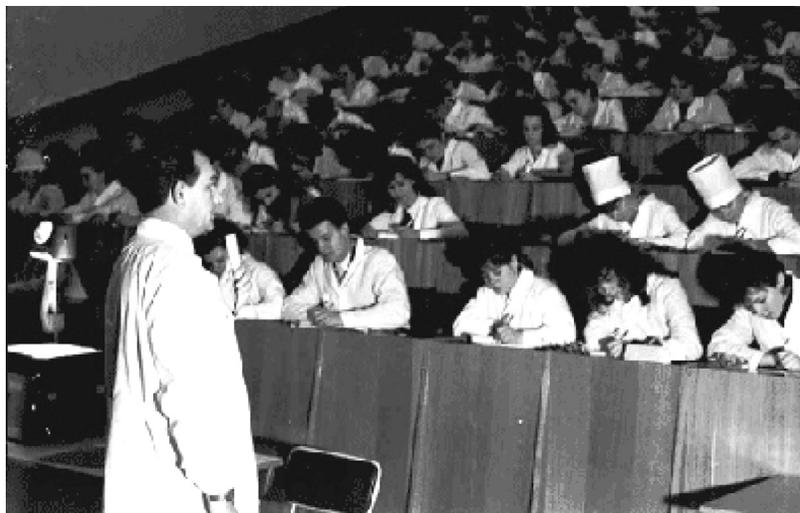
В 1988 году Р. Г. Заяц избран на должность заведующего кафедрой медицинской биологии и генетики Минского государственного медицинского института, которую возглавлял на протяжении 17 лет.

В 1998 году присвоено ученое звание профессора.

За время работы под его руководством на кафедре был создан хороший трудоспособный коллектив. Личные и деловые качества Романа Георгиевича, увлеченность научной и методической работой способствовали формированию деловой и творческой атмосферы на кафедре. Организаторские способности, высокий профессионализм, лекторское мастерство, доброжелательность в сочетании с требовательностью снискали глубокое уважение к нему как у студентов, так и у коллег. Профессор Р. Г. Заяц одним из первых в университете внедрил в учебный процесс новые прогрессивные формы обучения, при помощи которых студенты всех факультетов получили возможность использования электронной библиотеки, самотестирования по темам практических занятий, накопительной формы рейтинга студентов, а также письменной формы итоговой аттестации (экзамена).

Его лекции и методика проведения практических занятий являлись образцом для сотрудников кафедры и с благодарностью воспринимались студентами, причем не только в своих группах. Роман Георгиевич неоднократно участвовал в приеме вступительных экзаменов в качестве экзаменатора и председателя предметной комиссии по биологии.

Под руководством Р. Г. Заяца в период его заведования на кафедре биологии БГМУ проделана большая работа по подготовке и изданию учебно-методической литературы для студентов и слушателей подготовительного отделения. Изданы: учебное пособие «Основы общей и медицинской генетики», учебное пособие «Конспект лекций по цитологии и генетике», учебное пособие «Основы общей и медицинской паразитологии», «Сборник задач



Лекция доцента Зайца Р. Г., 1986 год

по общей и медицинской генетике», «Альбом для практических занятий» и многие другие. Авторским коллективом под руководством Р. Г. Зайца подготовлен учебник «Медицинская биология и общая генетика». В соавторстве разработаны типовые учебные программы «Медицинская биология и общая генетика» для студентов медицинских университетов Республики Беларусь.

Роман Георгиевич является одним из авторов хорошо известных и полюбившихся абитуриентам «Пособия по биологии для поступающих в вузы», «Тестов для подготовки к вступительным экзаменам», «Биология для абитуриентов» и др. Учебные пособия Р. Г. Зайца издаются в Беларуси (издательства «Вышэйшая школа», «Юнипресс»), России (издательство «Феникс»). Большой интерес к работам Р. Г. Зайца проявили издатели учебной литературы Украины, поэтому знаменитые посо-

бия для абитуриентов, термины и тесты изданы на украинском языке (издательство «Навчальна книга – Богдан»), а также издатели Казахстана (издательство «Келешек»).

Роман Георгиевич – один из авторов пятитомного издания «Энциклопедия природы Беларусі».

Научно-исследовательской работой Р. Г. Заяц начал заниматься в студенческом научном кружке под руководством доцента В. А. Бандарина. После защиты кандидатской диссертации его дальнейшие научные исследования посвящены проблеме трихинеллеза. Роман Георгиевич предложил метод выявления гиперчувствительности замедленного типа при трихинеллезе кожной реакцией с использованием антигена с теофиллином, раскрыл некоторые генетические механизмы гостальной специфичности гельминтов, выявил способность полигостальных паразитов изменять антигенную конституцию.



Кафедральное совещание, 2006 год. На переднем плане профессор Заяц Р. Г. и профессор Рачковская И. В.



Р. Г. Заяц награжден грамотой Совета министров Республики Беларусь, 2015 год.

Под руководством Р. Г. Заяца на кафедре активно проводилась научно-исследовательская работа. Руководитель тем НИР кафедры: «Действие антигельминтных соединений при трихинеллезе» и «Действие иммуносупрессантов при трихинеллезе». Под его руководством защищено 4 кандидатские диссертации (Бутвиловский В. Э., Давыдов В. В., Толстой В. А., Сычик Л. М.).

Р. Г. Заяц – автор более 430 научно-методических работ, имеет 2 изобретения, 5 рацпредложений. Рецензент монографий, учебников, типовых и рабочих учебных программ, учебных и учебно-методических пособий, статей, рекомендаций, тезисов.

Р. Г. Заяц активно участвовал в общественной жизни университета: работал заместителем декана лечебного факультета, секретарем партийного комитета МГМИ, председателем методической комиссии медико-биологических дисциплин

института, членом Республиканской учебно-методической комиссии по общим естественным дисциплинам и др. Был депутатом Московского районного Совета г. Минска в 1985–1990 гг.

Награжден знаком «Отличник здравоохранения», Грамотами Совета министров Республики Беларусь, Министерства здравоохранения Республики Беларусь, ректора университета, партийных органов, знаком «Ветеран» Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения.

С 2005 года по 2020 год Р. Г. Заяц работал в должности профессора и передавал свой богатый опыт молодым преподавателям кафедры.

В 2020 году по состоянию здоровья Роман Георгиевич ушел на пенсию.

Таким образом, профессора кафедры биологии И. В. Рачковская и Р. Г. Заяц внесли большой вклад в становление и развитие кафедры биологии нашего университета, передавая свои знания и опыт студентам и коллегам, интенсивно занимаясь учебно-методической, научно-исследовательской и воспитательной работой.

С их именами связаны многие достижения кафедры биологии БГМУ, подготовленные под их руководством книги до сих пор активно используются в образовательном процессе.

Коллектив кафедры всегда вспоминает Ирину Владимировну Рачковскую и Романа Георгиевича Заяца с глубоким уважением и благодарностью и ориентируется в своей работе на них как на своих учителей.

*Поступила 14.05.2022 г.*

*Л. И. Мосейчук, Н. К. Альховик*

## **ИЗ ИСТОРИИ КАФЕДРЫ ФИЛОСОФИИ И ПОЛИТОЛОГИИ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО ИНСТИТУТА (1931–1948 гг.)**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

Современная кафедра философии и политологии Белорусского государственного медицинского университета (далее – БГМУ) является преемницей кафедры марксизма-ленинизма. В 2021 г. кафедра отпраздновала 90-летие с момента своего создания. История создания и развития кафедры в 1931–1948 гг. была реконструирована благодаря документам фондов № 218 и № 4п Национального архива Республики Беларусь.

Развитие гуманитарного образования в СССР было подчинено теме воспитания и формирования качеств личности и мировоззрения на основе марксистской идеологии. Социально-гуманитарные дисциплины развивались в условиях установления гегемонии марксистско-ленинской идеологии и методологии диалектического и исторического материализма. В 1931 г. в Белорусском государственном медицинском институте (БГМИ), который только что открылся в результате реорганизации медицинского факультета Белорусского государственного университета, была создана кафедра марксизма-ленинизма. Кафедра являлась общеинститутской, ее преподаватели работали со студентами 1–3 курсов, получавшими образование на дневном и вечернем отделениях института.

В условиях усиления политико-идеологического контроля к кафедре марксизма-ленинизма и ее образовательной деятельности проявлялся повышенный интерес со стороны контролирующих организаций, в первую очередь со стороны Народного комиссариата рабоче-крестьянской инспекции БССР (НК РКИ БССР). Первая проверка работы кафедры НК РКИ БССР была проведена в 1931 г. В своем итоговом отчете по результатам проверки инспектор Мильман отметил ряд выявленных нарушений. По заявлению проверяющего, «предметы диалектического материализма и ленинизма преподаются вообще без программ и планов, несмотря на то что преподаватели послед-

них дисциплин являются членами партии» [Ф. 218, оп. 1, д. 32, л. 151]. Данное положение вещей, по его убеждению, являлось «совершенно недопустимым». Здесь необходимо отметить, что учебные программы и планы по дисциплинам медицинских специальностей существовали и им четко следовали в своей работе преподаватели.

По итогам проверки был проведен ряд мероприятий, призванных укрепить авторитет кафедры. В частности, за кафедрой марксизма-ленинизма для проведения семинарских занятий были закреплены учебные аудитории № 102, 103, 105, расположенные в медицинском корпусе медицинского института в университетском городке [Ф. 218, оп. 1, д. 234, л. 15 об].

В конце 1930-х гг. основным учебником по дисциплинам кафедры марксизма-ленинизма становится работа И. В. Сталина «Краткий курс ВКП(б)» (1938 г.). В соответствии с постановлением ЦК ВКП(б) «О постановке партийной пропаганды в связи с выпуском “Краткого курса истории ВКП(б)”» от 14 ноября 1938 г. в 1939/1940 уч. г., вместо ряда предметов («Ленинизм», «История ВКП(б)», «Диалектический материализм», «Исторический материализм») вводился единый курс «Основы марксизма-ленинизма». Основной задачей, поставленной перед научными работниками Медицинского института, являлось «овладение теорией марксизма-ленинизма для успешного выполнения поставленных перед ними партией и правительством задач» [Шульц, с. 83]. К 1940 г. учебный процесс и научно-исследовательская деятельность в Медицинском институте осуществлялись только на русском языке [Ф. 4п, оп. 1, д. 15558, л. 2].

Личные дела профессорско-преподавательского состава кафедры в фонде 218 Национального архива Республики Беларусь «Белорусский государственный медицинский институт Наркомздрава БССР» за 1930-е гг. отсутствуют. Однако

анализ разрозненных документов, содержащихся в коллекции, позволил определить, как менялся численный состав кафедры на протяжении 1930-х гг. Так, в 1930/1931 уч. г. на кафедре марксизма-ленинизма работали два штатных преподавателя. Из-за острой нехватки квалифицированных кадров практиковалось внешнее совместительство и приглашение специалистов на условиях почасовой оплаты труда.

В 1934/1935 уч. г. количество штатных преподавателей составляло 5 человек. В 1935 г. на кафедре числились: и. о. заведующего кафедрой, доцент С. Е. Топаз (1897 г. р., член ВКП(б), еврей по национальности, социальное происхождение – из семьи ремесленников, по специальности юрист), ассистент А. А. Воронович (1905 г. р., член ВКП(б), белорус, из крестьян), ассистент И. О. Улазов (1906 г. р., член ВКП(б), белорус, из рабочих), Генрих А. Фридрих (1902 г. р., член ВКП(б), еврей, из семьи кустарей) и профессор И. З. Сурта (1893 г. р., белорус, из крестьян) [Ф. 218, оп. 1, д. 623 л. 1, 6, 7, 8].

К 1939/1940 уч. г. в связи с увеличением количества студентов был расширен и штат кафедры. Согласно штатного формуляра профессорско-преподавательского состава от 12 ноября 1940 г. на кафедре марксизма-ленинизма работало 14 преподавателей: и. о. заведующего кафедрой М. С. Дригилев, доценты П. Х. Рубинчик, С. Е. Топаз, И. И. Солодков; старший преподаватель Х. М. Прусина, преподаватели А. Ф. Веремейчик, Б. М. Коробочко, Д. В. Горбах, Н. С. Меерович, В. Г. Лобань, О. Ш. Гинзбург, Г. А. Эринбург, М. Н. Волошинов и ассистент кафедры Х. И. Варгавтик [Ф. 218, оп. 1, д. 635в, л. 14].

Великая Отечественная война приостановила работу кафедры марксизма-ленинизма БГМИ. В ряды Красной Армии были призваны сотрудники кафедры М. С. Дригилев, П. Х. Рубинчик, Б. М. Коробочко, Д. В. Горбах, О. Ш. Гинзбург, И. И. Солодков, М. Н. Волошинов. Преподаватели С. Е. Топаз, Н. С. Меерович, Г. А. Эринбург и Х. И. Варгавтик эвакуировались в тыл. В оккупированном Минске остались А. Ф. Веремейчик, Х. М. Прусина. На данный момент о дальнейшей судьбе большинства сотрудников кафедры ничего не известно.

1 октября 1943 г. БГМИ возобновил свою работу в г. Ярославле. В 1943/1944 уч. г. институт состоял из одного лечебного факультета, на который было зачислено 769 студентов и 36 кафедр

[Ф. 218, оп. 3, д. 3 л. 11]. Кафедру марксизма-ленинизма возглавлял Сурен Тумасович Асдуни. В документах, посвященных деятельности БГМИ, упоминание о кафедре носят эпизодический характер. Так, на заседании Совета института 19 ноября 1943 г. обсуждались общие недостатки в работе, характерные для всех кафедр: отсутствие преподавательских консультаций, слабый контроль над самостоятельными работами студентов и даже ее полное отсутствие, низкая дисциплина на занятиях и несоблюдение трудового законодательства, жалобы студентов на преподавателей. Поскольку вопросы дисциплинарного характера были наиболее обсуждаемыми, было принято решение о необходимости поднятия дисциплины и ведения по кафедрам строгого ежедневного учета посещаемости студентов [Ф. 218, оп. 3, д. 4, л. 43–44].

После освобождения Белорусской ССР от немецко-фашистских захватчиков институт вернулся в г. Минск. Учебный 1944/1945 уч. г. выдался непростым. Ощущался острый дефицит квалифицированных кадров. Ряд преподавателей не вернулись из эвакуации, приняв предложения по трудоустройству высших учебных заведений, расположенных в регионах, менее пострадавших от военных действий.

Согласно штатному расписанию за кафедрой «основы марксизма-ленинизма» было закреплено 4 ставки (заведующий кафедрой, доцент – 1, старший преподаватель – 1, преподаватель – 1, старший лаборант – 1) [Ф. 218, оп. 3, д. 7 л. 50]. На 28 октября 1944 г., по утверждению директора института З. К. Могилевича, штат кафедры был «полностью укомплектован кадрами» и профессорско-преподавательский состав «принимал участие в организационной работе» института [Ф. 218, оп. 3, д. 6, л. 1].

После войны за преподавателями кафедры марксизма-ленинизма, кроме образовательной нагрузки, была закреплена обязанность проведения идеологической и воспитательной работы среди студентов института. Стало ясно, что 3 человека с таким объемом работы не справятся. Весной 1945 г. было принято решение по увеличению штата кафедры до 7 человек преподавательского состава [Ф. 218, оп. 3, д. 4, л. 1а]. Кафедра марксизма-ленинизма была полностью укомплектована к 1 декабря 1945 г. [Ф. 218, оп. 3, д. 9 л. 13]. В это время на кафедре работали: заведующий кафедрой доцент И. Н. Перовский, преподаватели Э. Е. Давыдова, Д. Г. Шаткина,

М. И. Едидович, Е. С. Фрумкина, С. Г. Рудницкий, А. Ф. Веремейчик [Ф. 218, оп. 3, д. 4, л. 1а-2].

Научно-исследовательская работа на кафедре велась преподавателями индивидуально. Так, доцент И. Н. Перовский разрабатывал тему «История партийного устава», в круг научных интересов Э. Е. Давыдовой входила проблематика «Германцы времен Цезаря и Тацита», Д. Г. Шаткина выполняла диссертационную работу «Пунические войны» [Ф. 218, оп. 3, д. 4, л. 1а]. Все научные темы обсуждались и утверждались на заседании кафедры.

В 1946 г. на кафедре функционировали 3 студенческих кружка: по диалектическому и историческому материализму, по изучению внешней политики СССР, по изучению книги И. В. Сталина «О Великой отечественной войне». Всего в кружках занималось 48 человек. Наибольшим интересом среди студентов пользовались философский кружок и кружок по изучению внешней политики СССР.

9 сентября 1946 г. был издан приказ Министерства высшего образования СССР «Об улучшении работы по изучению и подбору руководящих кадров вузов». В приказе отмечались недостатки в существующей системе подбора кадров. Как пример, приводились факты «самостоятельного перемещения без ведома Министерства высшего образования руководителей кафедр марксиз-

ма-ленинизма несмотря на то, что эти действия являются грубым нарушением устава высшей школы» [Ф. 210, оп. 3, д. 20]. Для исправления существующего положения должность руководителя кафедры марксизма-ленинизма была введена в номенклатуру управления кадров Министерства высшего образования СССР. В целях улучшения преподавания общественных наук было принято решение включить с 1947/1948 учебного года курс «Основы марксизма-ленинизма» в список предметов, выносимых на государственные экзамены, прочитать ряд лекций, посвященных биографиям В. И. Ленина и И. В. Сталина, а также укрепить кафедры общественных наук вузов Белорусской ССР квалифицированными кадрами.

Таким образом, кафедра марксизма-ленинизма являлась центром развития социально-гуманитарной мысли Белорусского государственного медицинского института. Преподавание социально-гуманитарных дисциплин и научно-исследовательская деятельность сотрудников кафедры осуществлялись в полном соответствии с политикой ВКП(б) и идейно-политическими установками. Со второй половины 1940-х гг. на кафедру марксизма-ленинизма были возложены обязанности проведения идеологической и воспитательной работы среди студентов института.

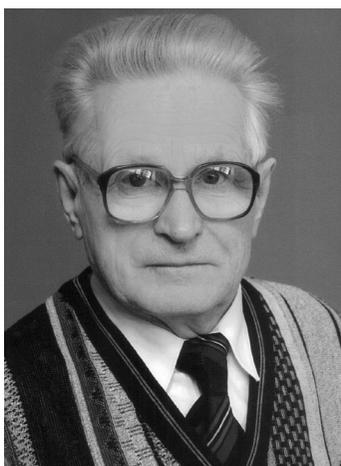
*Поступила 30.05.2022 г.*

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.159>*С. И. Третьяк, С. Б. Синило, В. Г. Козлов***ПРОФЕССОР МИХАИЛ АЛЕКСЕЕВИЧ КОЗЫРЕВ (1937–2013)***(К 85-летию со дня рождения)**УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

**М**ихаил Алексеевич Козырев родился 01.09.1937 г. в деревне Большое Бушково Могилевской области в крестьянской семье. В 1955 году он окончил Могилевское медицинское училище и начал свой трудовой путь фельдшером в Пореческой участковой больнице Гродненской области (1955–1956 гг.). Любовь к медицине и большие успехи в учебе привели Михаила Алексеевича в Минский медицинский институт, который он окончил в 1962 году. Тяжелое материальное положение крестьянской семьи требовало совмещения учебы в институте с работой, и на протяжении студенческих лет (1957–1962 гг.) Михаил Алексеевич работал помощником санитарного инспектора УВД Мингорисполкома. После окончания Минского мединститута Михаил Алексеевич был направлен в Могилевскую железнодорожную больницу (1962–1963 гг.) в качестве врача-хирурга. Позже хирургическая работа продолжилась в больнице завода искусственного волокна в Могилеве (1963–1964 гг.).

Однако для творческой, склонной к научным исследованиям натуры практической медицины оказалось мало. В 1964 году, проявив изрядную настойчивость, Михаил Алексеевич поступил в очную аспирантуру на кафедру госпитальной хирургии Минского медицинского института. Диссертационное исследование на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме «Микроэлементы крови и желчи при различных формах и стадиях при холецистите у оперированных больных» он выполнил под руководством профессора Греймана Александра Абрамовича. Успешная защита диссертации состоялась в 1968 году, Михаилу Алексеевичу была присуждена ученой степень кандидата медицинских наук.

После окончания аспирантуры с 1968 года по 1977 год Михаил Алексеевич работал хирургом 2-й клинической больницы Минска и старшим преподавателем военной кафедры и кафедры гражданской обороны БГУ. В 1970 году ему было присвоено



звание доцента, и Михаил Алексеевич продолжил работать в должности доцента до 1980 года. С 1977 по 1980 год он работал хирургом открывшейся 9 клинической больницы города Минска.

С 1980 года вся трудовая деятельность Михаила Алексеевича, а это 33 года, была связана с Минским государственным медицинским институтом и коллективом 2-й кафедры госпитальной хирургии (ныне 2-я кафедра хирургических болезней БГМУ) в должности ассистента

(1980–1983 гг.), затем – доцента (1983–1990 гг.), в последующем – профессора (1990–2013 гг.).

В 1985 году Михаил Алексеевич выполнил и успешно защитил докторскую диссертацию на тему: «Клинико-патогенетическая классификация, диагностика и хирургическое лечение вне- и внутрипеченочных форм холестаза». Ему была присуждена ученой степень доктора медицинских наук, а в 1990 году – звание профессора.

Основными научными интересами Михаила Алексеевича Козырева были вопросы хирургической гепатологии. Он изучал микроэлементы и электролиты желчи; образование желчных камней и факторы, влияющие на их образование; гистологическое и структурное состояние печени при внутрипеченочном и внепеченочном синдроме холестаза. Результатом данных исследований явилась разработка и внедрение в клиническую практику новой клинико-патогенетической классификации желтух. Он предложил способ профилактики печеночной недостаточности при хирургической коррекции механической желтухи и устройство для его осуществления. Также Михаил Алексеевич проводил исследования способов диагностики печеночной недостаточности, профилактики холемических кровотечений, хирургического лечения внутрипеченочных форм холестаза, холедохоеюностомии при реконструктивных операциях на желчных протоках, дренирования желчных протоков при папилло-сфинктеротомии. Учитывая особенности проведения

операций у пациентов с печеночной недостаточностью, Козырев М. А. предложил комбинированный, менее токсичный способ обезболивания у пациентов этой группы.

С 1970 года под руководством заведующего 2-й кафедрой госпитальной хирургии Авдея Леонид Викентьевича впервые в Белоруссии было организовано отделение хирургической гепатологии и портальной гипертензии, на базе которого в последующем был организован Республиканский центр хирургической гепатологии, в котором работал и Михаил Алексеевич. В 70-х годах в медицинском научном мире стала широко обсуждаться возможность трансплантации печени, начали появляться и первые работы в этой области. Леонид Викентьевич сразу же увлекся этой идеей – осуществить трансплантацию печени в Белоруссии. Однако в то время не было ни материальных, ни организационных условий для выполнения этих операций в республике. Профессор Авдей Л. В. решил, что надо начинать работать над так называемой «искусственной печенью» для лечения больных с тяжелыми формами печеночной недостаточности. Было создано одно из первых в СССР отделение хирургической гепатологии и лаборатория экстракорпоральных методов детоксикации (сейчас это Центр экстракорпоральных методов детоксикации имени профессора В. В. Кирковского). Профессора Авдея Л. В. не стало в 1977 году, однако его ученики и единомышленники продолжили развивать отечественную школу хирургической гепатологии. Идею трансплантации печени, заместительной терапии при печеночной недостаточности развивали профессор Козырев М. А. и профессор Кирковский В. В., которые с 1988 года были научными руководителями лаборатории трансплантации печени ЦНИЛ Минского мединститута. Первую трансплантацию печени в нашей республике в 2008 году выполнила группа молодых талантливых хирургов, которые обучались на 2-й кафедре хирургических болезней и в становлении которых М. А. Козырев сыграл большую роль.

Профессора Козырева М. А. как врача-хирурга характеризовали профессиональное мастерство и широкий диапазон деятельности. Каждая его операция была школой для молодых врачей. Как квалифицированному хирургу ему обязаны жизнью тысячи людей.

Наряду с плодотворной научной и хирургической деятельностью Михаил Алексеевич много внимания уделял обучению и воспитанию молодых врачей и студентов. Клиническим ординаторам и интернам он прививал принципиальность, сме-

лость взглядов, уважение к чужому мнению и порядочность. Михаил Алексеевич был прекрасным лектором и педагогом. Его лекции отличались ясностью изложения и убедительностью, были содержательными и доходчивыми, строились на современном материале, всегда захватывали и увлекали студентов. На практических занятиях со студентами Михаил Алексеевич не только делился своим богатым хирургическим и жизненным опытом и знаниями, но и подчеркивал те нюансы, которые необходимы в самостоятельной работе. Через осмысление и систематизирование накопленного опыта, впечатлений, навыков и умений Михаил Алексеевич приводил субординаторов-хирургов к их самостоятельному критическому анализу и суждению, без чего не может быть квалифицированного врача. Молодые врачи знали, что трудную клиническую ситуацию всегда можно обсудить с Михаилом Алексеевичем и получить мудрый совет. Его доброта, человечность, требовательность и высокий профессионализм притягивали к нему коллег и студентов.

Профессор Козырев М. А. являлся автором одного изобретения и более 140 научных работ. Он – автор монографий: «Хирургия гепатобилиарной системы», 1983; «Заболевания печени и желчных путей», 2002; «Гастродуоденальные язвы», 2007. Также соавтор справочников: «Справочник по дифференциальной диагностике хирургических болезней», 1985; «Справочник по неотложной хирургии», 1985; «Справочник по диагностике и дифференциальной диагностике хирургических болезней», 1988.

В трудное для страны время – аварии на Чернобыльской атомной станции – Козырев М. А. был участником ликвидации последствий аварии в 1986 году (статья 18), выполнял свой профессиональный и гражданский долг.

Прошло 9 лет со дня смерти профессора Козырева Михаила Алексеевича, но он останется в памяти его учеников, коллег, спасенных им пациентов. На 2-й кафедре хирургических болезней существует традиция Памяти Учителей. И 2022 год мы посвятили памяти профессора Козырева Михаила Алексеевича. Каждый год сотрудники кафедры, молодые врачи, студенты, родственники наших ушедших коллег проводят День памяти Учителей, конференции, встречи воспоминаний, посещают могилы наших Учителей. Такая традиция (от лат. *traditio* – передача, предание) является неотъемлемой частью сохранения преемственности поколений людей, избравших в жизни путь врачевания и преподавания.

Поступила 24.06.2022 г.