

Министерство здравоохранения  
Республики Беларусь



<https://journal.gsmu.by>

# ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Ежеквартальный рецензируемый  
научно-практический журнал

№ 3 (65) 2020  
(июль - сентябрь)

## Учредитель и издатель:

учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»

Издается с сентября 2004 г.

Включен в **Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки** (приказ Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь от 01.04.2014 № 94 (в редакции приказа Высшей аттестационной комиссии Республики Беларусь 30.01.2020 № 22).

Индексируется в следующих международных базах данных:  
**Российский индекс научного цитирования (РИНЦ),  
Академия Google (Google Scholar)**

Полные тексты статей журнала без ограничений доступны на сайтах  
<https://journal.gsmu.by>  
<https://elib.gsmu.by>  
<https://elibrary.ru>

К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с **правилами для авторов** (см. <https://journal.gsmu.by>)

## АДРЕС РЕДАКЦИИ:

ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000  
Республика Беларусь  
тел.: +375 232 35-97-84;  
+375 232 35-97-08;  
+375 232 35-97-13  
факс: +375 232 35-98-38  
E-mail: [journal@gsmu.by](mailto:journal@gsmu.by)

Секретариат: В. П. Щербина

Редактор русского текста: Т. А. Соколова

Редактор английского текста: М. В. Петренко

Компьютерная верстка: С. Н. Курт

## Редакционная коллегия:

Главный редактор:

А. Н. Лызинов, д.м.н., профессор, Гомель

Заместитель главного редактора

Т. М. Шаршакова, д.м.н., профессор, Гомель

Председатель редакционной коллегии

Е. В. Воропаев, к.м.н., доцент, Гомель

Ответственный секретарь

В. М. Мицура, д.м.н., доцент, Гомель

С. А. Анашкина, к.б.н., доцент, Гомель  
В. В. Аничкин, д.м.н., профессор, Гомель  
О. Ю. Баранов, д.б.н., доцент, Гомель  
В. Н. Беляковский, д.м.н., профессор, Гомель  
В. Н. Бортовский, к.м.н., доцент, Гомель  
А. В. Воробей, д.м.н., профессор, Минск  
Ю. М. Гаин, д.м.н., профессор, Минск  
Н. В. Галиновская, д.м.н., профессор, Гомель  
З. А. Дундаров, д.м.н., профессор, Гомель  
В. Н. Жданович, к.м.н., доцент, Гомель  
А. И. Зарякина, к.м.н., доцент, Гомель  
Т. Н. Захаренкова, к.м.н., доцент, Гомель  
А. Л. Калинин, д.м.н., доцент, Гомель  
М. Л. Каплан, к.м.н., Гомель  
И. А. Карпов, д.м.н., профессор, Минск

Е. Л. Красавцев, д.м.н., доцент, Гомель  
Н. Н. Куденьчук, начальник главного управления здравоохранения Гомельской области  
В. Я. Латышева, д.м.н., профессор, Гомель  
А. А. Лызинов, д.м.н., профессор, Гомель  
Е. Г. Малаева, к.м.н., доцент, Гомель  
В. А. Мельник, д.б.н., доцент, Гомель  
С. Б. Мельнов, д.б.н., профессор, Минск  
Е. И. Михайлова, д.м.н., профессор, Гомель  
И. В. Михайлов, к.м.н., доцент, Гомель  
Э. А. Надьров, к.м.н., доцент, Гомель  
И. А. Новикова, д.м.н., профессор, Гомель  
Э. С. Питкевич, д.м.н., профессор, Витебск  
Э. Н. Платошкин, к.м.н., доцент, Гомель  
В. В. Потенко, д.б.н., доцент, Гомель

А. А. Призенцов, к.м.н., доцент, Гомель  
Д. Ю. Рузанов, к.м.н., доцент, Гомель  
Д. П. Саливончик, д.м.н., доцент, Гомель  
А. Г. Скуратов, к.м.н., доцент, Гомель  
Н. Ф. Сорока, д.м.н., профессор, Минск  
М. Н. Стародубцева, д.б.н., доцент, Гомель  
А. Н. Стожаров, д.б.н., доцент, Минск  
А. В. Сукало, д.м.н., профессор, Минск  
Т. В. Тапальский, д.м.н., доцент, Гомель  
Т. С. Угольник, к.м.н., доцент, Гомель  
Н. Н. Усова, к.м.н., доцент, Гомель  
В. А. Филонюк, к.м.н., доцент, Минск  
В. Н. Чернякова, д.м.н., доцент, Гомель  
И. А. Ченик, к.м.н., доцент, Гомель  
О. В. Шилова, к.м.н., доцент, Минск  
И. Д. Шляга, к.м.н., доцент, Гомель

## Редакционный совет:

Ю. В. Белов, д.м.н., профессор, Россия  
Е. Л. Богдан, заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск  
С. Б. Вольф, д.м.н., профессор, Гродно  
А. В. Воробей, д.м.н., профессор, Минск  
М. А. Герасименко, д.м.н., профессор, Минск  
А. Е. Доросевич, д.м.н., профессор, Россия  
В. С. Караник, к.м.н., Минск  
Н. Комодо, д.м.н., профессор, Италия  
А. Н. Косинец, д.м.н., профессор, Минск  
В. А. Лазаренко, д.м.н., профессор, Россия  
Н. К. Мышкин, д.тех.н., профессор, Гомель  
Уильям Нейлсон, профессор, США  
В. С. Новиков, д.м.н., профессор, Россия

С. С. Осочук, д.м.н., профессор, Витебск  
Д. Л. Пиневич, исполняющий обязанности министра здравоохранения Республики Беларусь, Минск  
В. А. Решетников, д.м.н., профессор, Россия  
А. В. Рожко, д.м.н., доцент, Гомель  
Н. С. Сердюченко, д.м.н., профессор, Минск  
А. В. Сикорский, д.м.н., профессор, Минск  
В. А. Снежикский, д.м.н., профессор, Гродно  
Н. Такамура, профессор, Япония  
И. А. Тарабан, д.м.н., профессор, Украина  
С. И. Третьяк, д.м.н., профессор, Минск  
С. А. Чижик, д.тех.н., академик, Минск  
А. Т. Щастный, д.м.н., профессор, Витебск  
А. П. Яворовский, д.м.н., профессор, Украина  
С. Ямасита, профессор, Япония

Свидетельство о государственной регистрации  
средств массовой информации № 1241 от 08.02.2010,  
выданное Министерством информации Республики Беларусь

## Подписной индекс:

00550 – для индивидуальных подписчиков;  
005502 – для организаций

Подписано в печать 17.09.2020.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная.  
Гарнитура Bookman Old Style.  
Усл. печ. л. 18,83. Уч.-изд. л. 20,59.  
Тираж 150 экз. Заказ 310.

Отпечатано  
в учреждении образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет»,  
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель.  
АП № 02330/441 от 04.12.2013.



## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Чеченкова Е. В., Зарянкина А. И.**  
Институт суррогатного материнства в современном обществе. Часть 1 ..... 5

**Нечипоренко А. Н.**  
Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда): клиника, диагностика и вариант хирургического лечения ..... 12

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

**Кузьменко А. В., Радецкая К. А.**  
Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей долихоморфного соматотипа ..... 19

**Семеняго Е. Ф., Саливончик Д. П.**  
Артериальная гипертензия: путь от неизмененного транзитального кровотока до дисфункции ..... 27

**Чуканов А. Н.**  
Повышение эффективности дородовой диагностики расщелин губы и неба ..... 36

**Чуканов А. Н.**  
Совершенствование дородовой диагностики двусторонней агенезии почек у плода ..... 43

**Саварина В. А., Мицура В. М., Скуратов А. Г., Мартемьянова Л. А.**  
Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома ..... 49

**Смагина Н. Н.**  
Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени ..... 56

**Махлина Е. С., Навменова Я. Л., Кононова О. Н.**  
Оценка факторов риска variability гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ..... 62

**Федянин С. Д., Окулич В. К.**  
Мониторинг резистентности к антибиотикам проблемных микроорганизмов у пациентов с гнойными ранами ..... 69

**Зыблева С. В., Зыблев С. А.**  
Динамика минорных субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов при трансплантации почки ..... 75

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА  
И БИОЛОГИЯ

**Николаев В. И., Зинюкин Д. А., Третьяков А. А.**  
Влияние интраартикулярного введения хондроитина сульфата на элементы синовиального сустава в эксперименте ..... 84

**Бондаренко К. К., Новик Г. В., Бондаренко А. Е.**  
Влияние биомеханических параметров движения на посадку хоккеиста ..... 90

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ  
И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

**Бойко С. А.**  
Проблема приверженности лечению с позиции социологии медицины ..... 95

**Гапанович-Кайдалов Н. В.**  
Социально-психологические аспекты отношения к здоровью студентов медицинского университета ..... 101

## СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**Лашкевич Е. А., Воронович Г. В.**  
Длительный безводный промежуток — возможный исход ..... 109

**Шут С. А., Платошкин Э. Н., Тишков С. П., Гончарова Л. В.**  
Клинические параллели в кардиологии ..... 115

**Проневич А. В., Ковальчук П. Н.**  
Агрессивное течение рака бронхов ..... 119

**Конопляник О. В., Кульчик Э. О., Гусакова Н. В., Гомоляко А. В.**  
Генерализованный криптококкоз внутренних органов ..... 123

**Корбут И. А., Будюхина О. А., Желобкова Т. И., Багинский Ф. В., Воронович Г. В., Должевская Е. С.**  
Синдром задней обратимой энцефалопатии в практике акушера-гинеколога ..... 130

**Ярмоленко О. А., Малаева Е. Г., Худяков И. А., Меньшакова М. Н., Филитович А. А., Дмитриенко А. А., Кобрусева Л. А., Мамченко И. Л., Призенцов А. А.**  
Атипичное течение острого панкреатита у пациента молодого возраста ..... 138

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

**Костюк С. А., Полуян О. С., Руденкова Т. В., Бенько А. Н., Герасименко М. А.**  
Разработка метода определения уровней нормализованной экспрессии структурных и функциональных генов у пациентов с артропатиями коленного сустава ..... 144

**Кеда Л. Н., Наумов А. В., Смирнов В. Ю.**  
Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин ..... 152

## REVIEWS AND LECTURES

**Chechenkova E. V., Zaryankina A. I.**  
Institute of surrogacy in modern society. Part 1 ..... 5

**Nechiporenko A. N.**  
Idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical picture, diagnosis, and option of surgical treatment ..... 12

## CLINICAL MEDICINE

**Kuzmenko A. V., Radzetskaya K. A.**  
Surgical anatomy of the intrapelvic branches of the superior gluteal artery in individuals of the dolihomorphic somatotype ..... 19

**Semeniako E. F., Salivonchik D. P.**  
Arterial hypertension: a path from unchanged transmitral bloodstream to dysfunction ..... 27

**Chukanov A. N.**  
Improving the efficiency of prenatal diagnosis of cleft lip and palate ..... 36

**Chukanov A. N.**  
Improvement of prenatal diagnosis of bilateral renal agenesis in a fetus ..... 43

**Savarina V. A., Mitsura V. M., Skuratov A. G., Martemyanova L. F.**  
Issues of the diagnosis of hepatorenal syndrome in the practice of clinical medicine and pathoanatomy ..... 49

**Smagina N. N.**  
Primary prevention of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis ..... 56

**Makhlina E. S., Navmenova Y. L., Kononova O. N.**  
Assessment of the risk factors of glycemic variability in patients with diabetes mellitus type 2 ..... 62

**Fedyanin S. D., Okulich V. K.**  
Monitoring of antibiotic resistance in problem microorganisms in patients with purulent wounds ..... 69

**Zybleva S. V., Zyblev S. L.**  
Dynamics of minor T-lymphocyte subpopulations in patients undergoing kidney transplantation ..... 75

## EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

**Nikolaev V. I., Zinovkin D. A., Tretyakov A. A.**  
Effect of intra-articular injection of chondroitin sulfate into synovial joint elements in an experiment ..... 84

**Bondarenko K. K., Novik G. V., Bondarenko A. E.**  
Influence of the biomechanical parameters of movement on the ice-hockey player's sitting position ..... 90

## PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**Boyko S. L.**  
The problem of adherence to treatment from the standpoint of the sociology of medicine ..... 95

**Gapanovich-Kaidalov N. V.**  
Socio-psychological aspects of medical students' attitude toward health ..... 101

## CLINICAL CASE

**Lashkevich E. L., Voronovich G. V.**  
A long anhydrous period — a possible outcome ..... 109

**Shut S. A., Platoshkin E. N., Tishkov S. P., Goncharova L. V.**  
Clinical parallels in cardiology ..... 115

**Pronevich A. V., Kovalchuk P. N.**  
Aggressive course of bronchial cancer ..... 119

**Konoplyanik O. V., Kulchik E. O., Husakova N. V., Homolyako A. V.**  
Generalized cryptococcosis of the internal organs ..... 123

**Korbut I. A., Budyukhina O. A., Zhelobkova T. I., Baginsky F. V., Voronovich G. V., Dolzhevskaya E. S.**  
Posterior reversible encephalopathy syndrome in the practice of obstetrics and gynecology ..... 130

**Yarmolenko O. A., Malaeva E. G., Khudyakov I. A., Menshakova M. N., Filitovich A. A., Dmitrienko A. A., Kobruseva L. A., Mamchenko I. L., Prizentsov A. A.**  
Atypical course of acute pancreatitis in a young patient ..... 138

## NEW TECHNOLOGIES

**Kostiuk S. A., Poluyan O. S., Rudenkova T. V., Benko A. N., Gerasimenko M. A.**  
Development of a method for determining the levels of normalized expression of structural and functional genes in patients with knee joint arthropathy ..... 144

**Keda L. N., Naumov A. V., Smirnov V. Yu.**  
Possibilities for prediction of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities based on the determination of the levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women ..... 152

УДК 618.3-089.888.11:316

**ИНСТИТУТ СУРРОГАТНОГО МАТЕРИНСТВА В СОВРЕМЕННОМ ОБЩЕСТВЕ. ЧАСТЬ 1**© **Е. В. ЧЕЧЕНКОВА, А. И. ЗАРЯНКИНА***УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь***РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** определить понятие и сущность суррогатного материнства; изучить историю его возникновения и подходы к решению с его помощью проблемы бесплодия в разных странах мира. Проанализировать отношение современного поколения к суррогатному материнству.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели были проанализированы различные литературные источники. Также нами был проведен социологический опрос 60 студентов Гомельского государственного медицинского университета.

**Результаты.** В ходе проведенного анализа выявлены исторические закономерности использования суррогатного материнства с древних времен и по сей день с целью продолжения рода. Приведены ретроспективные статистические данные первичного и вторичного бесплодия в мире. Описаны современные возможности вспомогательных репродуктивных технологий, которые позволяют бездетным семьям иметь собственных детей. В ходе социологического опроса выявлено, что большинство опрошенных юношей и девушек — 90 % были «за» применением вспомогательных репродуктивных технологий; также значительная часть респондентов считает возможным воспитание суррогатного ребенка одинокой женщиной (85 %) или одиноким мужчиной (73 %). Однако лишь 47 % опрошиваемых согласны с тем, что воспитание суррогатного ребенка возможно в семье гомосексуалистов.

**Заключение.** Женское и мужское бесплодие — проблема, актуальная во всем мире. Суррогатное материнство — репродуктивная технология, во многих случаях являющаяся единственной возможностью иметь генетически своего ребенка. В современном обществе суррогатное материнство используют одинокие женщины и мужчины, в том числе гомосексуалисты. И отношение современной молодежи к данному факту в большинстве случаев положительное.

**Ключевые слова:** суррогатное материнство, бесплодие, оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии, история.

**Вклад авторов:** Чеченкова Е.В., Зарянкина А.И.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Чеченкова ЕВ, Зарянкина АИ Институт суррогатного материнства в современном обществе. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;65(3):05–11

**INSTITUTE OF SURROGACY IN MODERN SOCIETY. PART 1**© **ELENA V. CHECHENKOVA, ALLA I. ZARYANKINA***Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus***ABSTRACT**

**Objective:** to define the concept and essence of surrogacy, to study the history of its origin and approaches to solution of fertility problems with its help in different countries of the world, to analyze the attitude of modern generation to surrogacy.

**Material and methods.** To achieve the above objective, various literary sources were analyzed. Also, a sociological survey of 60 students of Gomel State Medical University was conducted.

**Results.** The performed analysis has found historical regularities of the use of surrogacy aimed at procreation since ancient times up till now. The retrospective statistical data of primary and secondary infertility in the world have been given. The modern possibilities of assisted reproductive technologies making it possible for childless families to have their own children have been described. The sociological survey has revealed that most boys and girls — 90 % are «for» using assisted reproductive technologies, and also the majority of the respondents think that it is acceptable to bring up a surrogate child by a single woman (85 %) or man (73 %). However, only 47 % of the respondents agree with the fact that a surrogate child may be raised by homosexual parents.

**Conclusion.** Female and male infertility is a problem that is topical worldwide. Surrogacy is an assisted reproductive technology which in many cases is the only option for people to have their genetic children. In modern society, surrogacy is used by single women and men, including homosexuals. The attitude of modern generation to this fact is positive in most cases.

**Key words:** surrogacy; infertility; fertilization; assisted reproductive technologies; history.

**Author contributions:** research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Chechenkova EV, Zaryankina AI. Institute of surrogacy in modern society. Part 1. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):05–11. (In Russ.)

## **Введение**

На протяжении всей истории существования человечества семья является основным социальным институтом общества, в котором человек получает первые знания и опыт. Наше общество постоянно развивается и меняется, а вместе с ним изменяется и семья. Однако и на современном этапе развития данного института имеется немало проблем, в том числе — бесплодие.

Благодаря существующим в настоящее время вспомогательным репродуктивным технологиям появилась возможность решения проблемы бесплодия, в частности, с помощью такого метода, как суррогатное материнство, которое получило в мире довольно широкое распространение.

## **Цель исследования**

Определить понятие и сущность суррогатного материнства; изучить историю его возникновения и подходы к решению с его помощью проблемы бесплодия в разных странах мира. Проанализировать отношение современного поколения к суррогатному материнству.

## **Материалы и методы**

Для достижения поставленной цели были проанализированы различные литературные источники. Также, был проведен социальный опрос среди студентов Гомельского государственного медицинского университета. Нами были опрошены 60 студентов в возрасте 22-23 лет, в том числе 47 девушек и 13 юношей.

## **Результаты и обсуждение**

Женское и мужское бесплодие — вопрос, актуальный во всем мире. ВОЗ выделила 18 причин мужского и 22 причины женского бесплодия. Бесплодие — это не-

возможность сексуально активной, не использующей контрацепцию пары добиться беременности в течение одного года. В рамках эпидемиологического анализа эта проблема имеет более широкие временные рамки: два года, в течение которых были попытки забеременеть. В демографических исследованиях границы расширены до пяти лет.

Согласно данным ВОЗ, в мире около 5 % населения не могут воспроизвести потомство на протяжении 3–5 лет совместной жизни без использования средств защиты от беременности. Учитывается невозможность женщины зачать ребенка либо неспособность выносить и родить живого ребенка. Бесплодие бывает первичным, когда пара не может иметь ни одного ребенка, или вторичным, когда пара уже имеет одного ребенка, но не может родить второго [1]. Установлено, что в мире вторичное бесплодие встречается гораздо чаще, чем первичное.

Согласно источникам, в мире были получены следующие данные по первичному и вторичному бесплодию у женщин за период с 1990 по 2010 год (рисунки 1, 2) [2].

По статистике в 2010 г. в России 3,2 % женщин от 20 до 44 лет неспособны к деторождению после первых родов. 1,9 % женщин не могут родить вообще. По данным статистики, в 2019 г. частота бесплодных браков колебалась от 17,2 до 24 % в различных регионах [3].

По имеющимся сведениям, за период с 2000 по 2018 г. в Российской Федерации отмечено увеличение общего количества мужчин с бесплодием с 22348 до 47886. Количество первично выявленного бесплодия увеличилось с 8993 в 2000 г. до 16357 в 2018 г., прирост в 1,8 раза [4].

В РБ, по данным статистики, на 100 тыс. населения в 2015 году регистрировалось около 155 случаев женского и 22 — мужского бесплодия. По статистическим данным, бесплодных семей в Республике Беларусь 14 %.

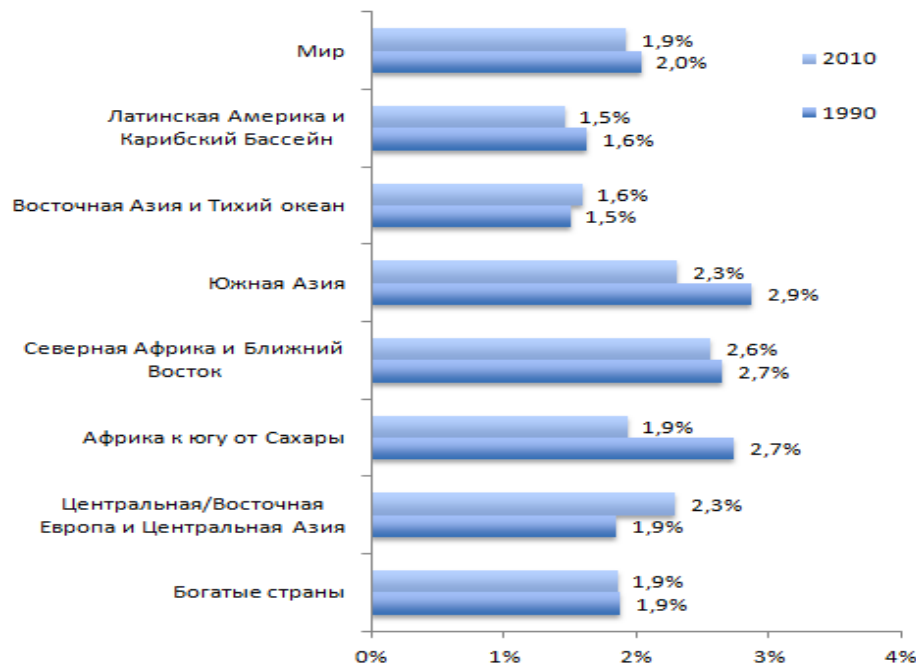


Рисунок 1 — Распространенность первичного бесплодия среди женщин в возрасте 20–44 года

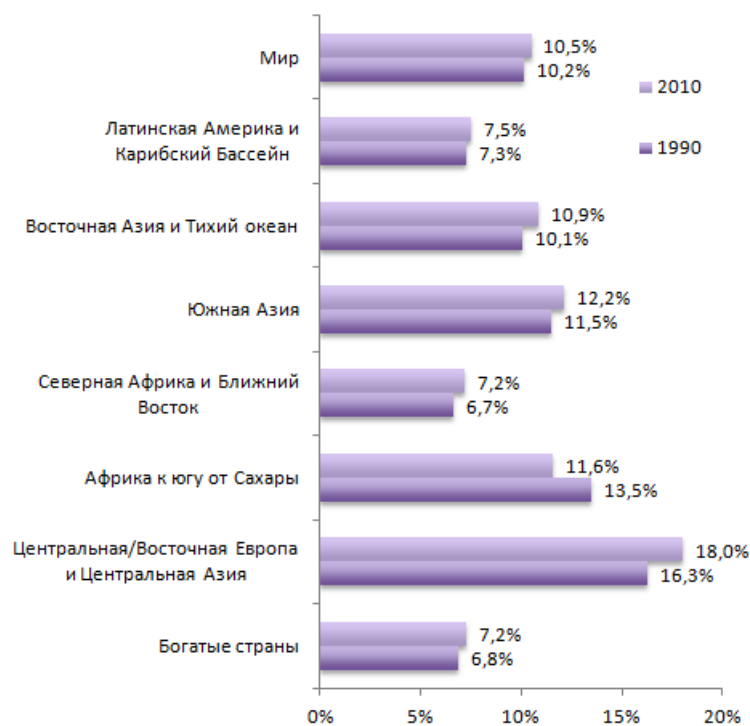


Рисунок 2 — Распространенность вторичного бесплодия среди женщин в возрасте 20–44 года

Примечание: Богатые страны — США, Канада, Западная Европа, Япония, Южная Корея, Сингапур, Бруней [2].

Суррогатное материнство — вспомогательная репродуктивная технология, при которой в зачатии и рождении ребенка участвуют три человека: 1) генетический отец — лицо, предоставившее свою семенную жидкость для оплодотворения и после рождения ребенка берущее на себя обязанности отца; 2) генетическая мать — лицо, предоставляющее свою яйцеклетку для

оплодотворения и после рождения ребенка берущее на себя обязанности матери; 3) суррогатная мать — женщина, способная к рождению ребенка, согласившаяся на возмездной или безвозмездной основе выносить и родить ребенка от генетических родителей и не претендующая на роль матери данного ребенка. Иногда (например, при бесплодии будущей приемной матери или ее отсут-

ствии, а также, если ребенка будет воспитывать отец-одиночка) суррогатная мать также может быть одновременно и генетической матерью. После рождения ребенка генетические родители проходят оформление в качестве юридических родителей.

С такой проблемой, как невозможность продолжать свой род, люди столкнулись еще в древние времена. В Ветхом Завете в Книге Бытия с. 16. описан первый случай суррогатного материнства. У Авраама супруга не смогла забеременеть. Служанка Агари была приглашена в качестве суррогатной матери, чтобы выносить их ребенка [5]. В истории есть и много других схожих ситуаций решения проблем бесплодия. В древнем Израиле бездетные жены использовали помощь рабынь, которые рожали детей от их мужей.

Еще Плутарх писал о ситуации, схожей с сегодняшним суррогатным материнством: «Стратоника, понимая, что ее мужу необходимо иметь законных детей для передачи по наследству его царской власти, и не рожая сама, убедила его произвести детей с другой женщиной и позволить ей, Стратонике, принять их как своих родных» [6].

В шумерской Месопотамии в середине XVIII века до н.э. суррогатное материнство было закреплено в законодательстве и весьма распространено среди бесплодных пар. Кодекс законов царя Хаммурапи, созданный в 1780 г. до н.э., гласил, что бесплодная жена, которая хочет иметь детей, должна в целях продолжения рода дать своему мужу рабыню.

В Древнем Риме мужчины отдавали своих супруг супружеским парам, где женщина была бесплодна, для рождения детей на условиях найма [7].

В Древнем Египте услугами наложниц для деторождения пользовались многие египетские фараоны. Считалось, что фараоны происходили от бога Солнца и, чтобы «солнечная» кровь бога не смешивалась с кровью простых людей, фараон брал в качестве жены родную сестру. Дети, рожденные в этих браках, были больными, если рождались вообще.

На Руси Святой князь Владимир I Святославович (955–1015), или Владимир Красное солнышко, известный крещением Руси, имел 5 официальных жен и больше восьмисот наложниц. После смерти собственного брата Ярополка взял его вдову как суррогатную мать для продолжения своего рода (в 978 г. был рожден Святополк Окаянный).

Во времена средневековья в Китае, Корее и Японии культурные и религиозные различия не были препятствием для исполь-

зования суррогатного материнства. Один из таких случаев задокументирован в истории. Наследнику знатного рода Ли, жена которого была бесплодна, взяли в качестве суррогатной матери еще не достигшую совершеннолетия крестьянскую девушку.

У кикуйю, живущих в центральной части Кении, вдова, если ее возраст не позволяет ей родить ребенка, который бы стал наследником имущества покойного мужа, может нанять женщину, чтобы она родила такого наследника [8].

В наше время первой официальной суррогатной матерью стала Элизабет Кейн в 1980 г. из штата Иллинойс. На момент оплодотворения ей было 37 лет. С Кейн был заключен контракт, на основании которого произведено искусственное оплодотворение спермой мужа бесплодной женщины. После родов Кейн было выплачено денежное вознаграждение [9].

В ЮАР в 1987 г. был зарегистрирован первый прецедент рождения ребенка матерью вместо дочери, не имеющей возможности забеременеть. В 1984 г. у Карэн Феррейра-Хорхе родился ребенок, однако из-за обильного кровотечения после родов ей сделали операцию по удалению матки. Но супруги хотели иметь четырех детей, потому решили воспользоваться услугами репродуктивных технологий и выбрали подходящую сурмаму. Однако затем, боясь, что она оставит малышей себе, попросили стать сурмамой мать Карэн — 48-летнюю Патрисию Антони, которая без проблем выносила и родила для супружеской пары Феррейра-Хорхе трех детей.

В 1989 г. в Великобритании эмбрионы генетических родителей (Патрик Стептоу и Роберт Эдвардс), полученные после экстракорпорального оплодотворения, были транспортированы сестре бесплодной женщины.

С 1996 г., по имеющимся литературным данным, в суррогатном материнстве использовалась донорская сперма в том случае, если одинокая женщина, желающая одна воспитывать суррогатного ребенка, была бесплодна [10].

В настоящее время суррогатное материнство стало достаточно распространенным явлением. Им воспользовались такие знаменитости, как Алёна Апина (2001), Майкл Джексон (2002), Анни Лейбовиц, Рики Мартин (2008, 2018), Сара Джессика Паркер (2009), Николь Кидман (2010), Криштиану Роналду (2010, 2017), Элтон Джон (2010, 2013), Филипп Киркоров (2011, 2012), Алла Пугачёва и Максим Галкин (2013), Шахрух Хан (2013), Сергей Ла-



зарев (2014, 2018), Дмитрий Маликов (2018). В ряде случаев причиной этого было не бесплодие, а гомосексуальность [11].

Отношение к суррогатному материнству в разных странах мира различается в зависимости от менталитета населения и нормативно-правовой базы. Страны можно разделить на следующие группы:

1) страны, в которых суррогатное материнство запрещено по законодательству — Франция, Германия, Австрия, Норвегия, Швеция;

2) страны, в которых разрешено только безвозмездное суррогатное материнство — Канада, Израиль, Нидерланды, Дания, Великобритания, австралийский штат Виктория;

3) страны, в которых суррогатное материнство разрешено и закреплено в законодательстве — Республика Беларусь, Российская Федерация, Украина, Грузия, Казахстан, ЮАР.

В США отношение к суррогатному материнству в разных штатах тоже различное [12]. Так, если в штатах Мичиган и Нью-Йорк суррогатное материнство запрещено, то в штате Вирджиния законодательство разрешает оказывать данную услугу, но только безвозмездно. А Калифорния считается главным центром оплачиваемого суррогатного материнства [13].

Чтобы проанализировать отношение сегодняшнего поколения в Республике Беларусь к суррогатному материнству, нами был проведен социологический опрос. Были опрошены 60 студентов Гомельского государственного медицинского университета, в том числе 47 — женского пола и 13 — мужского. Возраст респондентов — 22–23 года. Всем им было предложено ответить на 4 вопроса:

1) Ваше отношение к суррогатному материнству;

2) Ваше отношение к тому, что суррогатного ребенка воспитывает одинокая женщина;

3) Ваше отношение к тому, что суррогатного ребенка воспитывает одинокий мужчина;

4) Ваше отношение к тому, что суррогатного ребенка воспитывает семья гомосексуалистов.

Результаты опроса (рисунок 3):

1-й вопрос: «за» — 54 человека (90 %) (11 юношей/43 девушки); «против» — 6 человек (10 %) (2 юношей/4 девушки);

2-й вопрос: «за» — 51 (85 %) (9/4); «против» — 9 (15 %) (4/5);

3-й вопрос: «за» — 44 (73 %) (8/36); «против» — 16 (27 %) (5/11);

4-й вопрос: «за» — 28 (47 %) (4/24); «против» — 32 (53 %) (9/23).

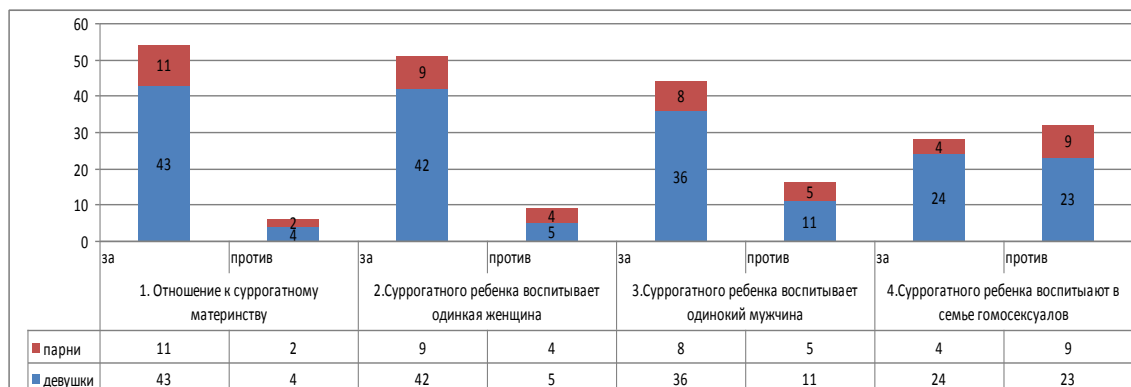


Рисунок 3 — Результаты опроса

**Заключение**

Сегодня бесплодие — проблема, актуальная во всем мире. Суррогатное материнство — вспомогательная репродуктивная технология, во многих случаях являющаяся единственной возможностью иметь генетически собственного ребенка. История суррогатного материнства уходит своими корнями в древние времена, оно было известно за две тысячи лет до Рождества Христова. В современном обществе услугами суррогатного материнства пользуются одинокие женщины и

мужчины, в том числе — гомосексуалисты. И отношение современной молодежи к этому явлению в большинстве случаев положительное. Это подтверждено результатом и нашего опроса студенческой молодежи: суррогатное материнство поддерживает подавляющее большинство — 90 % опрошенных. 85 % респондентов поддерживают воспитание суррогатного ребенка одинокой женщиной, 73 % — одиноким мужчиной. Вместе с тем следует отметить, что лишь 47 % молодых людей считают возможным воспитание суррогатного ребенка в семье гомосексуалистов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R et al. Glossary on ART Terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;(5):78-89. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art\\_terminology2/ru/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/ru/)
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 2012 Dec; 9(12):e1001356. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
3. Современные подходы к диагностике и лечению женского бесплодия. Письмо Минздрава России от 05.03.2019 N 15-4/И/2-1913 утв. Российским обществом акушеров-гинекологов 28.12.2018, Российской ассоциацией репродукции человека 21.12.2018.
4. Лебедев ГС, Голубев НА, Шадеркин ИА, Шадеркина ВА, Аполихин ОИ и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Рос Журн Экспериментальная и Клиническая Урология.* 2019;(4):4-13. Режим доступа: <https://www.uroweb.ru/article/mugskoe-besplodie-v-rossiyskoy-federatsii-statisticheskie-dannye-za-2000-2018-godi>
5. Зайцев ДВ. ред. Православная энциклопедия. Москва, РФ: Церковно-научный центр; 2003. с. 412-28.
6. Брокгауз ФА, Ефрон ИА. ред. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона. Москва, РФ: Директ-Медиа; 2014. 1384 с.
7. Льюис ДМ, Бордмэн Д, Хорнблauer С, Оствальд М. ред. Кембриджская история древнего мира. Том. VI (Первый полутом). Четвертый век до нашей эры: монография. Москва, РФ: Научно-издательский центр «Ладомир»; 2017. 624 с.
8. Тишков ВА. ред. Народы и религии мира. Москва, РФ: Большая Российская Энциклопедия; 1999. с. 237-38.
9. Bergh C, Romundstad LB, Aittomäki K, Pinborg A, Loft A, et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families - a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(2):260-76. doi:10.1093/humupd/dmv046
10. Gerkowicz SA, Crawford SB, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Kawwass JF. Assisted reproductive technology with donor sperm: national trends and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):421.e1-421.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.224. Epub 2017 Dec 29.
11. Morsan V, Gronchi G, Zanchettin L, Tallandini MA. Parental disclosure of assisted reproductive technology (ART) conception to their children: a systematic and meta-analytic review. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1275-87. doi:10.1093/humrep/dew068. ISSN 0268-1161. PMID 27067509
12. Ashworth JR. Surrogate Pregnancy. *Clinical Management of Pregnancies Following ART.* 2017 Nov;(12):211-20. doi:10.1007/978-3-319-42858-1\_12
13. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2015. *MMWR Surveill Summ* 2018;67(SS-3):1-28. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1external icon>

## REFERENCES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R et al. Glossary on ART Terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;(5):78-89. [https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art\\_terminology2/ru/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/ru/)
2. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990. A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Med.* 2012 Dec; 9(12):e1001356. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
3. Sovremenyye podchody k diagnostike i lecheniju jenskogo besplodia. Pismo Minsdrava Rossii ot 05.03.2019 N 15-4/И/2-1913 utv. Rossijskim obsestvom akusherov-ginekologov 28.12.2018, Rosijskoj associaciej reprodukcii cheloveka 21.12.2018(in Russ.).
4. Lebedev GS, Golubev NA, Shaderkin IA, Shaderkina VA, Apolichin OI et al. Mugscoe besplodie v Rossijskoj Federacii: statisticheskie Dannie za 2000-2018 goda. *Ros Zhurn Experimentalnaja i Klinicheskaja Urologia.* 2019; (4):4-13. Rezhim dostupa: <https://www.uroweb.ru/article/mugskoe-besplodie-v-rossiyskoy-federatsii-statisticheskie-dannye-za-2000-2018-godi> (in Russ.)
5. Zajcev DV. red. Pravoslavnaja encyclopedia. Moskva, RF: Cercovno-nauchny centr; 2003. p. 412-428. (in Russ.).
6. Brokgauz FA, Efron IA. red. Encyclopedicheski slovar Brockhausa i Efrona. Moskva, RF:Direct-Media; 2014; 1384 p. (in Russ.).
7. Lewis DM, Boardman D, Hornblower S, Ostwald M. red. Cembriđskaja istoria drevnego mira. Tom.VI.Chetverty vek do nashei ery:monografija. Moskva, RF: Nauchno-izdatelski centr Ladomir; 2017; 624 p. (in Russ.).
8. Tishkov VA. red. Narody I religii mira. Moskva, RF: Bolshaja Rossijskaja Encyclopedia; 1999. p. 237-238. (in Russ.).
9. Bergh C, Romundstad LB, Aittomäki K, Pinborg A, Loft A, et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families - a systematic review. *Human Reproduction Update.* 2016;22(2): 260276. doi:10.1093/humupd/dmv046
10. Gerkowicz SA, Crawford SB, Hipp HS, Boulet SL, Kissin DM, Kawwass JF. Assisted reproductive technology with donor sperm: national trends and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(4):421.e1-421.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.224. Epub 2017 Dec 29
11. Morsan V, Gronchi G, Zanchettin L, Tallandini MA. Parental disclosure of assisted reproductive technology (ART) conception to their children: a systematic and meta-analytic review. *Hum Reprod.* 2016;31(6):1275-87. doi:10.1093/humrep/dew068. ISSN 0268-1161. PMID 27067509
12. Ashworth JR. Surrogate Pregnancy. *Clinical Management of Pregnancies following ART.* 2017 Nov;(12):211-20. doi: 10.1007/978-3-319-42858-1\_12
13. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance United States, 2015. *MMWR Surveill Summ.* 2018;67(SS-3):1-28. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss6703a1external icon>

Поступила 12.05.2020

Received 12.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

Чеченкова Елена Валерьевна — ассистент кафедры педиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Зарянкина Алла Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

**Автор, ответственный за переписку:**

Чеченкова Елена Валерьевна — e-mail: lenaj@mail.ru

**Information about authors:**

*Elena V. Chechenkova* — Assistant lecturer at the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

*Alla I. Zariankina* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

**Corresponding author:**

Elena V. Chechenkova — e-mail: lenaj@mail.ru

**УДК 616.381-002.17-031.4-07-08-089**  
**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ**  
**(БОЛЕЗНЬ ОРМОНДА): КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА**  
**И ВАРИАНТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

© А. Н. НЕЧИПОРЕНКО

УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

В работе представлен краткий обзор литературы по проблеме ретроперитонеального фиброза и приведено собственное наблюдение диагностики и удачного хирургического лечения идиопатической болезни Ормонда. Ретроперитонеальный фиброз — развитие неспецифического воспалительного процесса в жировой ткани забрюшинного пространства с формированием фиброзного очага вокруг аорты, нижней полой вены, подвздошных сосудов. Очаг фиброза может распространяться на мочеточники и сдавливать их. Развивается одно- или двусторонний гидроретеронефроз с исходом в хроническую болезнь почек.

В приведенном наблюдении представлена диагностика и способ хирургического лечения пациента с идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом с двусторонним гидроретеронефрозом и хронической болезнью почек.

**Ключевые слова:** ретроперитонеальный фиброз, болезнь Ормонда, хирургическое лечение.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Нечипоренко АН. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда): клиника, диагностика и вариант хирургического лечения. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):12–18

**IDIOPATHIC RETROPERITONEAL FIBROSIS (ORMOND'S DISEASE):**  
**CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND OPTION OF SURGICAL**  
**TREATMENT**

© ALEXANDER N. NECHIPORENKO

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

The paper provides a brief review of literature on the problem of retroperitoneal fibrosis and the author's own observation on the diagnosis and successful surgical treatment of idiopathic Ormond's disease. Retroperitoneal fibrosis is the development of a nonspecific inflammatory process in the adipose tissue of the retroperitoneal space with the formation of a fibrous lesion around the aorta, vena cava inferior, iliac vessels. The focus of fibrosis can spread towards the ureters and compresses them. One- or two-sided hydroureteronephrosis leads to a chronic kidney disease.

The given observation presents the diagnosis and method of the surgical treatment of a patient with idiopathic retroperitoneal fibrosis with bilateral hydroureteronephrosis and a chronic kidney disease.

**Key words:** retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease, surgery.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Nechiporenko AN. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease): clinical picture, diagnosis, and option of surgical treatment. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):12–18. (In Russ.)

В ряду причин суправезикальной обструкции мочеточников, приводящих к развитию одно- или двустороннего гидро-

уретеронефроза и хронической болезни почек, особое место занимает ретроперитонеальный фиброз (РПФ).

РПФ редкое заболевание, проявляющееся развитием неспецифического воспалительного процесса в забрюшинной клетчатке с формированием очага плотной фиброзной ткани вокруг аорты, нижней полой вены и подвздошных сосудов [1]. Зона фиброза чаще всего распространяется вниз с уровня 2–3-го поясничного позвонка до гребней подвздошных костей, вовлекает и сдавливает мочеточники [1–4].

Сдавление фиброзной тканью мочеточников приводит к нарушению их проходимости с развитием одно- или двустороннего гидроуретеронефроза и почечной недостаточности, что и определяет клинические проявления и исход заболевания.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный РПФ.

Идиопатический РПФ составляет до 70 % случаев этого заболевания. Чаще страдают мужчины в возрасте от 40 до 65 лет (соотношение мужчин и женщин 3:1) [4–9].

В 30 % случаев РПФ является вторичным заболеванием, развивающимся вследствие различных патологических процессов в забрюшинной клетчатке (инфекция, травмы, перенесенная лучевая терапия и предшествующие хирургические вмешательства) и приема некоторых лекарств (метилдопа, анальгетики, бета-блокаторы и др.) [4, 7–10].

В случае идиопатического РПФ при гистологическом исследовании патологически измененной клетчатки забрюшинного пространства отмечаются изменения воспалительного характера с очагами диффузной лейкоцитарной инфильтрации и фиброза.

РПФ был впервые описан в 1948 г. американским урологом Джоном Ормондом, поэтому заболевание называют «болезнь Ормонда». Заболеваемость составляет 1 случай на 200 000 человек.

Этиология и патогенез идиопатического РПФ до конца не уточнены. Большинство специалистов считает, что идиопатический РПФ является аутоиммунным ответом на системную патологию, ассоциированную с увеличением уровня маркеров воспаления (аутоиммунный тиреоидит, васкулит, псориаз, анкилозирующий спондилоартрит, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, первичный цирроз печени и пр.) [4, 6, 7, 9, 11].

Ряд исследователей связывает развитие РПФ с IgG4-связанной болезнью [5, 9].

*Клиническая картина.* Клинические проявления зависят от степени обструкции мочеточников и вызванных ее нарушениями функции почек. Первой жалобой является постоянная тупая боль в поясничной области, иррадиирующая в паховую об-

ласть, гениталии или переднемедиальный участок бедра. Боли постепенно прогрессируют, появляются признаки хронической болезни почек.

*Диагностика.* Диагностика РПФ основывается на результатах экскреторной урография, ультразвукового исследования (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12, 13].

На урограммах можно выявить триаду косвенных признаков РПФ:

- 1) гидронефроз с расширенным извилистым верхним сегментом мочеточника;
- 2) медиальное смещение мочеточника;
- 3) наружная компрессия мочеточника.

УЗИ играет приоритетную роль в первоначальном выявлении РПФ. Эхографическая картина при РПФ характеризуется наличием нечетко отграниченных гипоэхогенных тканевых масс вокруг аорты и нижней полой вены, нередко с распространением на подвздошные сосуды [7]. Частой находкой является выявление расширения чашечно-лоханочной системы почек и верхних отделов мочеточников вследствие сдавления мочеточников фиброзными массами.

Результаты ультразвукового исследования являются основанием для целенаправленного углубленного обследования пациентов с использованием КТ и МРТ.

На томограммах (КТ или МРТ) определяется объемное образование, окружающее нижнюю полую вену и аорту и вовлекающее мочеточники с развитием одно- или двустороннего гидроуретеронефроза [2, 3, 4, 7, 13].

Важным вопросом является дифференциальная диагностика идиопатического варианта РПФ и лимфомы забрюшинного пространства в силу разных подходов к лечению и прогнозу [5, 6, 15, 16].

Для злокачественного процесса в ретроперитонеальном пространстве характерным является смещение аорты и нижней полой вены кпереди за счет увеличения лимфатических узлов, супраренальное и параренальное распространение.

При идиопатическом РПФ более характерными признаками являются расположение фиброзных масс спереди и латеральнее крупных сосудов, распространение процесса в малый таз, а также медиальное смещение мочеточников [4, 10, 13].

Однако информативность данных критериев не абсолютна и нередко встречаются исключения [16].

Появились сообщения и о роли позитронно-эмиссионной томографии в диффе-

ренциальной диагностике идиопатического и вторичного (злокачественного) РПФ [17].

В случаях, когда по данным лучевых методов диагностики отсутствует типичная картина идиопатического РПФ, для верификации диагноза может потребоваться проведение открытой хирургической или лапароскопической биопсии [3, 6].

**Лечение.** Идиопатический РПФ в начальных стадиях развития поддается лечению кортикостероидами и (или) иммуносупрессорными препаратами на фоне дренирования почек мочеточниковыми стентами. Однако в случаях, когда заболевание диагностируется на стадии двустороннего гидроуретеронефроза и развития почечной недостаточности, только хирургическое вмешательство, направленное на восстановление оттока мочи из почек и функции почек, позволяет спасти пациента [8, 18].

**Хирургическое лечение.** Наибольшее распространение при РПФ получила операция в виде выделения сдавленных сегментов мочеточников из окружающей их фиброзной ткани и перемещения этих сегментов в брюшную полость через окно в париетальной брюшине [2, 15].

Было предложено и внешнее протезирование мочеточников при РПФ. При этом мочеточники остаются в забрюшинном пространстве, а протезы, окружающие сегменты мочеточников, защищают их от сдавления фиброзной тканью [19].

С целью профилактики развития острого пиелонефрита после операции верхние мочевыводящие пути дренируются мочеточниковыми стентами [20].

В случае сдавления нижней полой вены и аорты или подвздошных сосудов с клиническими проявлениями сосудистой обструкции выполняется резекция пораженных участков сосудов с последующим их протезированием.

Прогноз при отсутствии адекватного лечения РПФ неблагоприятный. Летальность составляет 60 % [10].

Смертность зависит от выраженности обструктивного процесса и осложнений, связанных с ним (гидронефроз, хроническая болезнь почек, нефрогенная артериальная гипертензия, сдавление нижней полой вены, аорты и подвздошных артерий).

Прогноз улучшается, если соответствующее лечение начато до появления необратимых изменений в почках.

Таким образом, проблема РПФ остается актуальной в отношении диагностики и выбора метода адекватного лечения.

### Случай из клинической практики

Пациент С., 73 года, поступил в урологическую клинику УО «ГрГМУ» 31.08.2018 г. с жалобами на боли в поясничной области, учащенное мочеиспускание днем и в ночное время, сухость во рту, повышение АД до 170/90 мм рт. ст.

Больным себя считает в течение года, когда появились умеренные боли в поясничной области, учащенное мочеиспускание и сухость во рту.

Объективно: кожа и слизистые бледные, лимфатические узлы не увеличены. Пульс — 62 в мин., ритмичный, АД — 160/80 мм рт. ст. Тоны сердца глухие. Частота дыхания — 16 в мин., перкуторно звук легочный. При аускультации дыхание жесткое.

Язык влажный, живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Мочеиспускание затруднено, безболезненное. Симптом Пастернацкого слабоположительный с обеих сторон. При трансректальном пальцевом исследовании: предстательная железа — 5×4 см, междолевая бороздка сглажена, границы четкие, тугоэластической консистенции.

Наружные половые органы развиты правильно.

Общий анализ крови: Эр. —  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобин — 139,0 г/л; гематокрит — 0,44; тромбоциты —  $295,0 \times 10^9/л$ ; лейкоциты —  $10,0 \times 10^9/л$ ; палочкоядерные гранулоциты — 8 %; лимфоциты — 13 %; СОЭ — 38 мм/час.

Биохимический анализ крови: общий белок — 85 г/л, мочевины — 20,9 ммоль/л; креатинин — 368 мкмоль/л; билирубин общий — 12,6 мкмоль/л; глюкоза — 5,7 ммоль/л; АсАТ — 16 Ед/л; АлАТ — 5 Ед/л; натрий — 142 ммоль/л; калий — 6,1 ммоль/л; хлориды — 109 ммоль/л; ПСА — 3,6 нг/мл.

Коагулограмма: АЧТВ — 28,4 с, ПВ — 14,9 с, активность протромбинового комплекса (по Квику) — 95 %; МНО — 1,03; фибриноген — 6,54 г/л.

УЗИ почек и мочевого пузыря: чашечно-лоханочная система обеих почек расширена, прослеживаются расширенные до 9 мм верхние отделы обеих мочеточников. Ниже нижних полюсов почек вокруг аорты и нижней полой вены определяется ткань сниженной эхогенности, толщиной до 1,5 см. Расширенные мочеточники входят в эту ткань и ниже не прослеживаются. На основании проведенного ультразвукового исследования было предположено наличие РПФ (не исключена лимфформа), ставшего причи-

ной двустороннего уретерогидронефроза. Результаты УЗИ явились основанием для выполнения КТ брюшной полости и забрюшинного пространства.

На томограмме: почки обычной формы и положения, паренхима — 14–16 мм, расширение чашечно-лоханочных систем обеих почек (рисунок 1), мочеточники в верхних отделах диаметром 9 мм до уровня L3 позвонка.



**Рисунок 1 — КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (аксиальная плоскость). Расширение лоханок и чашечек обеих почек — двусторонний гидронефроз II ст.**

Клинический диагноз: «Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) (опухоль забрюшинного пространства?), стеноз обоих мочеточников на уровне L3 позвонка с двусторонним гидроуретеронефрозом II ст., хроническая болезнь почек III ст.».

С целью восстановления оттока мочи из почек пациенту установлены мочеточниковые стенты с обеих сторон.

Через 2 месяца при УЗИ почек гидронефроза нет, мочевины крови и креатинин нормализовались.

29.11.2018 г. — операция: абдоминальная транспозиция средних третей обоих мочеточников.

Лапаротомия. При ревизии брюшной полости: над аортой и нижней полой веной на уровне L3 позвонка пальпируется плотная неподвижная ткань, распространяющаяся на паравертебральные области справа и слева, вовлекающая оба мочеточника. Эта ткань распространяется ниже бифуркации аорты. После рассечения париетальной брюшины слева от позвоночного столба выделен левый мочеточник, в котором определяется стент. Мочеточник вовлекается в зону плотной фиброзной ткани бе-

На уровне L3-L5 позвонков визуализируется тканевой компонент размером 55×24×86 мм, окружающий аорту и нижнюю полую вену. В толще компонента теряется ход мочеточников (рисунок 2). От уровня L5 позвонка книзу мочеточники не расширены. Заключение: поражение парааортальной и паракавадной клетчатки с вовлечением обоих мочеточников в средней трети. Болезнь Ормонда (забрюшинная лимфома?).



**Рисунок 2 — КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (аксиальная плоскость). Срез на уровне L4 позвонка. Тканевой компонент, циркулярно окружающий аорту и нижнюю полую вену, с вовлечением обоих мочеточников (стрелка)**

лесоватого цвета на протяжении L3–L5 позвонков. Срочное гистологическое исследование фрагмента фиброзной ткани: фиброзная ткань с очагами лимфоцитарной инфильтрации. Острым путем сегмент левого мочеточника длиной 6 см выделен из фиброзной ткани до уровня перекреста с подвздошными сосудами, где тазовый отдел мочеточника визуально и пальпаторно не изменен. Пальпаторно стенка сегмента мочеточника, находившегося в фиброзной ткани, плотная. Весь измененный сегмент мочеточника через окно в париетальной брюшине перемещен в брюшную полость слева от позвоночного столба и окутан лоскутом париетальной брюшины, что исключило его прямой контакт с зоной забрюшинного фиброза и с органами брюшной полости. Сегмент правого мочеточника длиной 5 см также выделен из фиброзной ткани, через окно в париетальной брюшине перемещен в брюшную полость справа от позвоночного столба. Сегмент мочеточника, выведенного в брюшную полость, окутан листком брюшины. Операция на этом закончилась.

Гистологическое заключение заключительное: фиброзная ткань с очагами лимфоцитарной инфильтрации.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан из клиники с установленными стентами в обе почки. В течение месяца проводилась противовоспалительная терапия и курсы лечения преднизолоном.

Через месяц после операции удалены мочеточниковые стенты. После удаления

стентов через сутки выполнено УЗИ почек. Слева гидронефроза нет, справа гидронефроз I степени. Через месяц при УЗИ чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, по результатам РРГ умеренное нарушение экскреции из обеих почек.

В сентябре 2019 (через 9 месяцев после операции) состояние удовлетворительное, жалоб нет. Выполнена КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Отток мочи из обеих почек не нарушен (рисунок 3).



**Рисунок 3** — КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (аксиальная плоскость — срез на уровне ворот почек). Чашечно-лоханочные системы почек не расширены

На томограмме (срез на уровне L4 позвонка) визуализируется тканевой компо-

нент размером 55×24×86 мм, окружающий аорту и нижнюю полую вену (рисунок 4).



**Рисунок 4** — КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (аксиальная плоскость — срез на уровне L4 позвонка). Тканевой компонент окружающий аорту и нижнюю полую вену

При сравнении результатов КТ до и через 9 месяцев после операции признаков прогрессирования забрюшинного фиброза у пациента не отмечено (рисунки 2 и 4). Пройодимость верхних мочевыводящих путей полностью восстановлена.

### **Заключение**

При РПФ на стадии двустороннего гидроуретеронефроза с развившейся хро-

нической болезнью почек лечение должно быть этапным: на первом этапе стентирование обоих мочеточников для восстановления функции почек, на втором этапе — хирургическое вмешательство в объеме уретеролизиса в зоне очага фиброза с внутрибрюшинной транспозицией выделенных сегментов мочеточников. В послеоперационном периоде — курсы терапии иммуносупрессивными препаратами (преднизолон).



## ЛИТЕРАТУРА

1. Балицкая НВ. Редкий случай ранней диагностики ограниченной формы ретроперитонеального фиброза (болезнь Ормонда). *Вестник Рентгенологии и Радиологии*. 2011;(1):41-4.
2. Accorsi Buttini E, Mariatati F, Vaglio A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Response to Therapy in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis *Eur Urol*. 2018;73(1):45-146. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.024
3. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Ayuso Colella JR, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics*. 2013;33(2):535-52. doi: 10.1148/rg.332125085
4. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne*. 2015;36(1):15-21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008
5. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):297-303. doi: 10.4065/mcp.2010.0663
6. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, Deshpande V. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f
7. Mehta A, Blodgett TM. Retroperitoneal fibrosis as a cause of positive FDG PET/CT. *J Radiol Case Rep*. 2011;5(7):35-41. doi: 10.3941/jrcr.v5i7.722
8. Rosenkrantz AB, Spieler B, Seuss CR, Stifelman MD, Kim S. Utility of MRI features for differentiation of retroperitoneal fibrosis and lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):118-26. doi: 10.2214/AJR.11.7822
9. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):202-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc439
10. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *The Lancet*. 2006;367(9506):241-51. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68035-5
11. Скрябина ЕН, Магдеева НА, Бадургов ИС. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Клиническое наблюдение. *Архив Внутренней Медицины*. 2019;9(2):140-4.
12. Полухина ЕВ, Глазун ЛО. Ультразвуковая диагностика ретроперитонеального фиброза. *Ультразвуковая и Функциональная Диагностика*. 2016;(5):11-21.
13. Palmisano A, Vaglio A. Chronic periaortitis: fibro-inflammatory disorder. *Best Prac. Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):339-53.
14. Парамонова ТИ, Горностаева ОС, Вдовкин АВ, Палькова ВА. Идиопатический ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). Наш опыт комплексной лучевой диагностики в современной кардиохирургической клинике. *Диагностическая и Интервенционная Радиология*. 2012;6(4):103-11.
15. Кныш ВИ, Ананьев ВС, Черкес ВА, Элмурадов АН, Мазуров СТ. Синдром Ормонда в онкологической клинике. *Хирургия*. 1989;(5):125-7.
16. Magrey MN, Husni ME, Kushner I, Calabrese LH. Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis? *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):674-9. doi: 10.1002/art.24461
17. Тюрин ВП, Мезенова ТВ, Китаев ВМ, Рогачиков ВВ, Гусаров ВГ, Волкова АВ, Уэтлева НБ. Болезнь Ормонда, осложнившаяся инфекционным эндокардитом. *Клиническая Медицина*. 2014;92(7):74-6.
18. Руднев АО, Максим МН, Вижгородский ВБ, Кирюшин АВ, Котанс СЯ. Роль компьютерной томографии в диагностике ретроперитонеального фиброза. *Исследования и Практика в Медицине*. 2018;5(2):141-7.
19. Корниенко ВИ, Аль-Шукри СХ, Люблинская АА. Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда). *Нефрология*. 2009;13(3):159-62.
20. Мазо ЕБ, Хомерики ГГ. Внешнее протезирование мочеочника при ретроперитонеальном фиброзе. *Урология и Нефрология*. 1986;(3):20-5.

## REFERENCES

1. Balitskaya NV. Redkii sluchai rannei diagnostiki ogranichennoi formy retroperitoneal'nogo fibroza (bolezni Ormonda). *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2011;(1):41-4. (in Russ.)
2. Accorsi Buttini E, Mariatati F, Vaglio A. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Response to Therapy in Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis *Eur Urol*. 2018;73(1):45-146. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.024
3. Caiafa RO, Vinuesa AS, Izquierdo RS, Brufau BP, Ayuso Colella JR, Molina CN. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics*. 2013;33(2):535-52. doi: 10.1148/rg.332125085
4. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: a diagnostic approach. *Rev Med Interne*. 2015;36(1):15-21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008
5. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):297-303. doi: 10.4065/mcp.2010.0663
6. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, Shinagare S, Sainani N, Hasserjian RP, Deshpande V. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f
7. Mehta A, Blodgett TM. Retroperitoneal fibrosis as a cause of positive FDG PET/CT. *J Radiol Case Rep*. 2011;5(7):35-41. doi: 10.3941/jrcr.v5i7.722
8. Rosenkrantz AB, Spieler B, Seuss CR, Stifelman MD, Kim S. Utility of MRI features for differentiation of retroperitoneal fibrosis and lymphoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(1):118-26. doi: 10.2214/AJR.11.7822
9. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):202-7. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc439
10. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *The Lancet*. 2006;367(9506):24-51. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68035-5
11. Skryabina EN, Magdeeva NA, Badurgov IS. Retroperitoneal'nyi fibroz (bolezni Ormonda). Klinicheskoe nablyudenie. *Arkhiv Vnutrennei Meditsiny*. 2019;9(2):140-4. (in Russ.)

12. Polukhina EV, Glazun LO. Ul'trazvukovaya diagnostika retroperitoneal'nogo fibroza. *Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika*. 2016;(5):11-21. (in Russ.)
13. Palmisano A, Vaglio A. Chronic periaortitis: fibro-inflammatory disorder. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23(3):339-53.
14. Paramonova TI, Gornostaeva OS, Vdovkin AV, Pal'kova VA. Idiopaticeskii retroperitonealniy firoz (bolezni' Ormonda). Nash opyt kompleksnoi luchevoi diagnostiki v sovremennoi kardiokhirurgicheskoi klinike. *Diagnosticheskaya i Interventsionnaya Radiologiya*. 2012;6(4):103-11. (in Russ.)
15. Knysh VI, Anan'ev VS, Cherkes VL, Ehlmuradov AN, Mazurov ST. Sindrom Ormonda v onkologicheskoi klinike. *Khirurgiya*. 1989;(5):125-27. (in Russ.)
16. Magrey MN, Husni ME, Kushner I, Calabrese LH. Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis? *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):674-9. doi: 10.1002/art.24461
17. Tyurin VP, Mezenova TV, Kitaev VM, Rogachikov VV, Gusarov VG, Volkova LV, Uehtleva NB. Bolezn' Ormonda, oslozhnivshayasya infektsionnym ehndokarditom. *Klinicheskaya Meditsina*. 2014; 92(7):74-6. (in Russ.)
18. Rudnev AO, Maksim MN, Vizhgorodskii VB, Kiryushin AV, Kotans SYa. Rol' komp'yuternoi tomografii v diagnostike retroperitoneal'nogo fibroza. *Issledovaniya i Praktika v Meditsine*. 2018;5(2):141-7. (in Russ.)
19. Kornienko VI, Al'-Shukri SKh, Lyublinskaya AA. Retroperitonealniy fibroz (bolezni' Ormonda). *Nefrologiya*. 2009;13(3):159-62. (in Russ.)
20. Mazo EB, Khomeriki GG. Vneshnee protezirovaniye mochetochnika pri retroperitoneal'nom fibroze. *Urologiya i Nefrologiya*. 1986;(3):20-5. (in Russ.)

Поступила 29.01.2020

Received 29.01.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Нечипоренко Александр Николаевич — к.м.н., доцент, доцент 2-й кафедры хирургических болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»; e-mail: nechiporenko\_al@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3304-6393>

#### Автор, ответственный за переписку:

Нечипоренко Александр Николаевич — e-mail: nechiporenko\_al@mail.ru

#### Information about authors:

Alexander N. Nechiporenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Department of Surgical Diseases No.2 of the EI «Grodno State Medical University»; e-mail: nechiporenko\_al@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3304-6393>

#### Corresponding author:

Alexander N. Nechiporenko — e-mail: nechiporenko\_al@mail.ru

УДК [617-089:611.137.2]:572.5

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ВНУТРИТАЗОВЫХ ВЕТВЕЙ ВЕРХНЕЙ ЯГОДИЧНОЙ АРТЕРИИ У ЛЮДЕЙ ДОЛИХОМОРФНОГО СОМАТОТИПА**© А. В. КУЗЬМЕНКО<sup>1</sup>, К. А. РАДЕЦКАЯ<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** установить варианты локализации внутритазовых ветвей и анастомозов верхней ягодичной артерии (ВЯА) у людей долихоморфного соматотипа.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили 27 трупов мужчин (возраст умерших от 30 до 75 лет) и 12 трупов женщин (возраст умерших от 34 до 88 лет), смерть этих лиц наступила в результате случайных причин, не связанных с патологией органов таза. Для достижения цели исследования применялись методы инъекции сосудов, препарирования и статистическая обработка полученных данных.

**Результаты.** Установлено, что наиболее часто формирование внутритазовых ветвей и анастомозов ВЯА у мужчин и женщин отмечается в проксимальной и средней третях внутритазовой части этой артерии, редко — в ее дистальной трети. Надежность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней трети внутритазовой части ВЯА.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что внутритазовые ветви и анастомозы ВЯА у мужчин и женщин имеют определенную закономерность отхождения.

**Ключевые слова:** верхняя ягодичная артерия, внутритазовые анастомозы, полость таза.

**Вклад авторов:** Кузьменко А.В., Радецкая К.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Кузьменко АВ, Радецкая КА. Хирургическая анатомия внутритазовых ветвей верхней ягодичной артерии у людей долихоморфного соматотипа. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3): 19–26

**SURGICAL ANATOMY OF THE INTRAPELVIC BRANCHES OF THE SUPERIOR GLUTEAL ARTERY IN INDIVIDUALS OF THE DOLIHOMORPHIC SOMATOTYPE**© ALEXANDER V. KUZMENKO<sup>1</sup>, KSENIYA A. RADZETSKAYA<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus**ABSTRACT**

**Objective:** to identify the localization variants of the intrapelvic branches and anastomoses of the superior gluteal artery (SGA) in individuals of the dolihomorph somatotype.

**Material and methods.** 27 male dead bodies (at the age from 30 to 75) and 12 female dead bodies (at the age from 34 to 88) were used as the material for the research, the individuals had died as a result of accidental causes not related to pelvic pathology. The vascular injection method, preparation method, and statistical processing of the obtained data were applied to attain the objective.

**Results.** It has been found that the formation of the intrapelvic branches and anastomoses in males and females is most often present in the proximal and middle one-thirds of the intrapelvic part of the SGA, rarely – in its distal one-third. Stable hemostasis with high probability can be achieved by excluding from the bloodstream of the proximal and middle one-thirds of the intrapelvic part of the SGA using selective emboli or by ligation.

**Conclusions.** The performed research has demonstrated that the intrapelvic branches and anastomoses of the SGA in males and females have the definite pattern of their origination.

**Key words:** superior gluteal artery, intrapelvic anastomoses, pelvic cavity.

**Author contributions:** Kuzmenko A.V., Radzetskaya K.A. research concept and design, collecting material and creating a sample database, abating experimental data, statistical data processing, editing, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Kuzmenko AV, Radzetskaya KA. Surgical anatomy of the intrapelvic branches of the superior gluteal artery in individuals of the dolihomorph somatotype. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):19–26. (In Russ.)

## Введение

Морфометрические характеристики верхней ягодичной артерии (ВЯА) и ее хирургическая анатомия являются одними из главных вопросов в специализированных литературных источниках, посвященных анатомии сосудов таза [2–5]. Работы, которые описывают внутритазовые ветви *a. glutea superior*, предоставляют незначительные данные по вариантам топографии этих сосудов и частоте их встречаемости [1, 2, 4].

Нехватка этой информации ведет к пролонгации выполнения оперативного приема и снижению эффективности гемостаза при эндоваскулярных вмешательствах на внутритазовых ветвях ВЯА, что подтверждает актуальность проведения наших исследований.

## Цель исследования

Установить варианты локализации внутритазовых ветвей и анастомозов ВЯА у людей долихоморфного соматотипа.

## Материал и методы

Исследования проведены на 27 нефиксированных трупах людей мужского пола и на 12 нефиксированных трупах женского пола долихоморфного соматотипа (возраст умерших от 34 до 88 лет) с обеих сторон туловища. Доступ к сосудам обеих половин таза выполняли с помощью полной срединной лапаротомии. Разрез начинали проводить с рассечения кожи, подкожной клетчатки, белой линии живота, поперечной фасции и предбрюшинной клетчатки вместе с париетальной брюшиной на протяжении от мечевидного отростка до лобкового симфиза, обходя пупок слева.

После получения доступа в *cavitas peritonei* рассекали задний листок париетальной брюшины в проекции общих подвздошных сосудов, отделяли ее от них при помощи анатомических пинцетов и офтальмологических ножниц. Перед введением раствора красной туши в *a. iliaca communis* на нее накладывали кровоостанавливающий зажим Кохера в области места ее отхождения, а второй такой же зажим — на проксимальную треть наружной подвздошной артерии. После этого пунктировали общую подвздошную артерию и вводили 60 мл раствора туши красного цвета. После этого продолжали отслаивать брюшину по ходу наружных подвздошных сосудов и их крупных коллатералей с по-

следующим смещением ее медиального края к срединной линии тела. Последовательно выделяли такие артерии, как: внутреннюю подвздошную (ВПА), пупочную (ПА), верхнюю мочепузырную (ВерхМоА), нижнюю мочепузырную (НижМоА), маточную (МаА), внутреннюю половую (ВПоА), запирающую (ЗА), среднюю прямокишечную (СрПрА), боковую крестцовую (БКА), подвздошно-поясничную (ППА), верхнюю ягодичную (ВЯА) и нижнюю ягодичную (НЯА). В протоколе исследования описывали особенности локализации и топографии внутритазовых ветвей *a. glutea superior*. На отпрепарированных трупах измеряли длину ВЯА и прилежащих сосудов с помощью штангенциркуля с диапазоном измерений от 0 до 150 мм и ценой деления 0,05 мм. Величину диаметра вышеуказанного сосуда устанавливали с помощью микрометра МК-63 с диапазоном измерений от 0 до 25 мм и ценой деления 0,01 мм. Исследования на левой половине таза выполняли по такому же алгоритму.

Проводили макрофотосъемку.

Определение соматотипа проводили по методу Никитюка-Козлова. Используя данные, полученные при применении антропометрического метода, определили относительную ширину плеч на всех исследуемых трупах при помощи следующей формулы:

$$\text{Ширина плеч} \times 100 \div \text{рост трупа} = \text{относительная ширина плеч}$$

Затем определяли среднее арифметическое значение ( $M$ ) и среднее квадратическое отклонение ( $SD$ ) от всех показателей относительной ширины плеч исследуемых трупов.

Границы между интервалами различных соматотипов определяются по следующим формулам:  $M - 3 \times SD$ ;  $M - 0,67 \times SD$  — для долихоморфного соматотипа;  $M - 0,67 \times SD$ ;  $M + 0,67 \times SD$  — для мезоморфного соматотипа,  $M + 0,67 \times SD$ ;  $M + 3 \times SD$  — для брахиморфного соматотипа.

Статистический метод исследования осуществляли в среде специализированного пакета MedStat (лицензионная версия № 3, серийный номер MS 000050). Процедуру статистической обработки полученных вариационных рядов начинали с проверки их подчинения нормальному закону распределения. В зависимости от размера выборки применяли критерий  $\chi$ -квадрат или критерий Шапиро-Уилка. Рассчитывали средние значения длины и диаметра ВЯА вместе с доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым считали распределение с  $p < 0,05$ .

С целью прогнозирования количества внутритазовых артериальных анастомозов

а. *glutea superior* в зависимости от изменения числа объектов, входящих в анализируемый вариационный ряд, нами была разработана математическая модель. Для установления распространения центральной тенденции исследуемого признака (соотношение количества анастомозов к числу трупов) в генеральной совокупности нами была построен график в виде криволинейной трапеции. Площадь полученной геометрической фигуры рассчитывали по формуле:

$$\int_a^b f(x)dx.$$

После этого вычисляли значения площадей криволинейной трапеции, принадлежащих на один исследуемый труп ( $S_1$ ) и один обнаруженный внутритазовый анастомоз ВЯА ( $S_2$ ), где  $S_1$  — площадь криволинейной трапеции, разделенная на количество трупов, а  $S_2$  — площадь криволинейной трапеции, разделенная на количество внутритазовых анастомозов а. *glutea superior* мужчин долихоморфного типа телосложения. Затем рассчитывали коэффициент ( $k$ ), определяющий количество анастомотических ветвей ВЯА в зависимости от изменения выборки, по формуле:

$$k = \frac{S_1}{S_2}.$$

Исходя из полученных показателей, расчет числа внутритазовых анастомозов а. *glutea superior* может быть вычислен следующим образом:  $X = k \times Z$ , где  $X$  — количество артериальных соустьев в конкретной выборке объектов исследования,  $k$  — коэффициент, отображающий распространение частоты встречаемости внутритазовых анастомозов ВЯА в генеральной совокупности,  $Z$  — число выбранных объектов исследования.

Необходимо отметить, что для женщин долихоморфного соматотипа метод математической модели нами не применялся вследствие наличия малой выборки объектов исследования.

### **Результаты и обсуждение**

По данным нашего исследования, а. *iliolumbalis* отходила от ВЯА в 44,4 % случаев (12 препаратов) у мужчин справа. При этом ППА ответвлялась в 22,2 % случаев (6 препаратов) от латеральной стенки а. *glutea superior* и в 22,2 % случаев (6 препарата) — от задней стенки ВЯА. Ответвление а. *iliolumbalis* от медиальной и

передней стенок этой артерии нами не выявлено.

ППА наиболее часто формировалась из ВЯА в полости таза в ее проксимальной трети — в 29,6 % случаев (8 препаратов). А. *iliolumbalis* отходила от средней трети в 11,1 % случаев (3 препарата) и в 3,7 % случаев (1 препарат) — от дистальной трети а. *glutea superior*.

А. *iliolumbalis* ответвлялась от а. *glutea superior* в 18,5 % случаев (5 препаратов) у мужчин на левой половине таза. Среди этих случаев нами обнаружено ответвление ППА от следующих стенок ВЯА: от латеральной стенки — в 14,8 % случаев (4 препарата) и от задней стенки — в 3,7 % случаев (1 препарат). А. *iliolumbalis* от медиальной и передней стенок а. *glutea superior* не отходила.

У мужчин на левой половине таза наиболее часто ППА ответвлялась от ВЯА в ее дистальной трети — в 7,4 % случаев (2 препарата), в средней трети этой артерии — в 7,4 % случаев (2 препарата). А. *iliolumbalis* формировалась от а. *glutea superior* в 3,7 % случаев (1 препарат) в ее проксимальной трети.

А. *sacralis lateralis* ответвлялась у мужчин на правой половине таза от ВЯА в 62,9 % случаев (17 препаратов). При этом нами зафиксировано отхождение БКА от задней стенки а. *glutea superior* в 59,3 % случаев (16 препаратов) и всего в 3,7 % случаев (1 препарат) — от медиальной стенки этой артерии. Формирование а. *sacralis lateralis* из передней и латеральной стенок ВЯА нами не выявлено.

БКА отходила справа от проксимальной трети а. *glutea superior* в 44,4 % случаев (12 препаратов), в 14,8 % случаев (4 препарата) — от средней трети этой артерии. Наименьшая вероятность отхождения а. *sacralis lateralis* от ВЯА нами установлена в дистальной трети этой артерии, что составляет 3,7 % случаев (1 препарат).

Нами выявлено формирование а. *sacralis lateralis* из ВЯА в 48,2 % случаев (13 препаратов) у мужчин слева. Среди этих препаратов БКА отходила от задней стенки а. *glutea superior* в 33,3 % случаев (9 препаратов) и в 14,8 % случаев (4 препарата) — от медиальной стенки этой артерии. Ответвление а. *sacralis lateralis* от передней и латеральной стенок ВЯА нами зафиксировано не было.

БКА формировалась из проксимальной трети а. *glutea superior* в 33,3 % случаев (9 препаратов) и в 11,1 % случаев (3 препарата) — из средней трети этой артерии.

Отхождение а. sacralis lateralis от дистальной трети ВЯА было нами обнаружено в 3,7 % случаев (1 препарат).

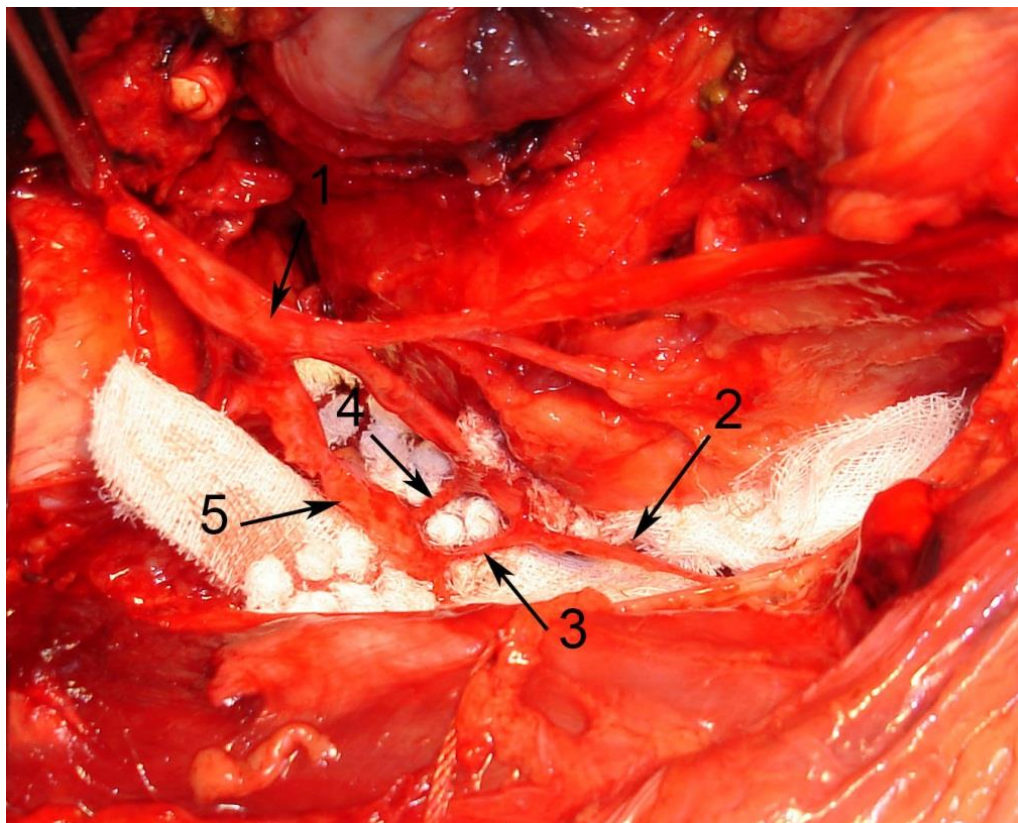
Следует отметить, что у мужчин на правой половине таза ЗА ответвлялась от ВЯА в 18,5 % случаев (5 препаратов). При этом а. obturatoria отходила от латеральной стенки а. glutea superior в 11,1 % случаев (3 препарата), от ее задней стенки — в 3,7 % случаев (1 препарат) и в 3,7 % случаев (1 препарат) — от передней стенки этой артерии. Отхождение ЗА от медиальной стенки ВЯА нами не выявлено.

А. obturatoria начиналась от проксимальной и дистальной трети а. glutea superior в 3,7 % случаев (по 1 препарату). Наибольшая вероятность отхождения ЗА от ВЯА была нами зафиксирована в 11,1 % случаев (3 препарата) — от средней трети этой артерии.

На левой половине таза у мужчин а. obturatoria отходила от а. glutea superior в 11,1 % случаев (3 препарата). Во всех представленных случаях а. obturatoria отщеплялась от передней стенки ВЯА в 11,1 % случаев (3 препарата). Начало ЗА от медиальной, латеральной и задней стенок а. glutea superior отсутствовало.

А. obturatoria ответвлялась от дистальной трети ВЯА в 7,4 % случаев (2 препарата) и в 3,7 % случаев (1 препарат) — от проксимальной трети этой артерии. При этом формирование ЗА из средней трети а. glutea superior нами не обнаружено.

У мужчин на правой половине таза нами обнаружены анастомозы ВЯА с общим стволом для НЯА и ВПоА в 7,4 % случаев (2 препарата). При этом а. glutea superior формировала артериальное соустье в 3,7 % случаев (1 препарат) с НЯА и ЗА (рисунок 1).



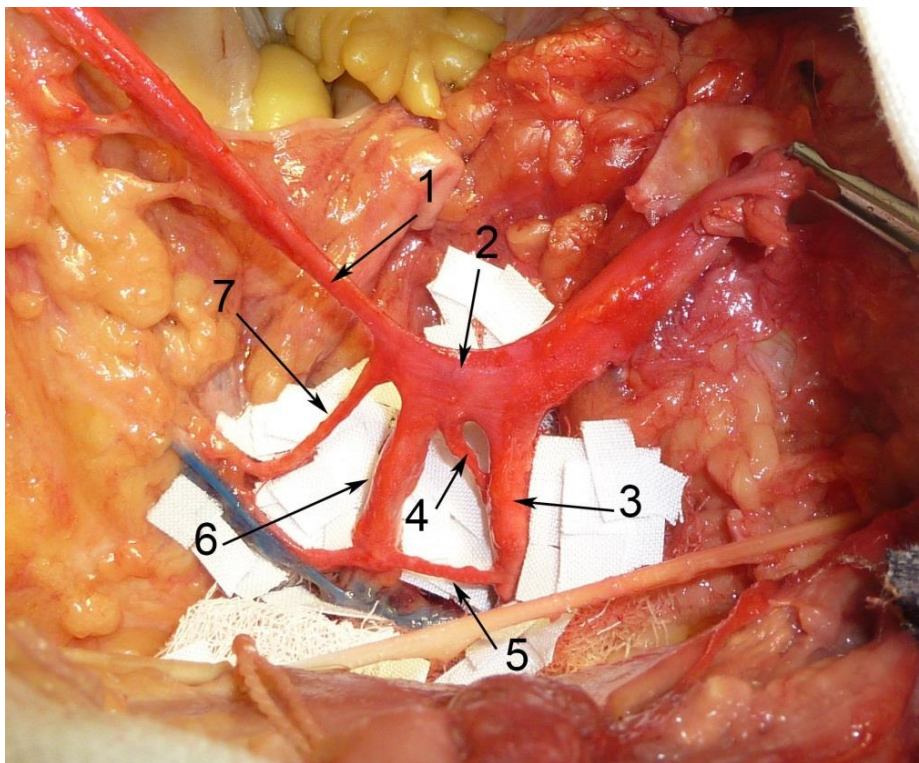
**Рисунок 1 — Артерии и анастомоз на правой половине полости таза 52-летнего мужчины: 1 — внутренняя подвздошная артерия; 2 — запирательная артерия; 3 - анастомоз между верхней ягодичной и запирательной артериями; 4 — анастомоз между верхней ягодичной и нижней ягодичной артериями; 5 — верхняя ягодичная артерия; 6 — нижняя ягодичная артерия**

По нашим данным, у мужчин слева мышечная ветвь отходит от а. glutea superior в 3,7 % случаев (1 препарат).

Установлено, что ВЯА анастомозирует у мужчин на левой половине таза со следующими артериями: в 7,4 % случаев (2 препарата) — с общим стволом для НЯА и

ВПоА и в 3,7 % случаев (по 1 препарату) — с НЯА, ВПА (рисунок 2), НижМоА.

У мужчин среднее значение длины ВЯА на правой половине таза равнялось 4,2 см при ДИ = (3,6; 4,9) см, а средняя величина диаметра — 7,7 мм при ДИ = (6,9; 8,5) мм.



**Рисунок 2 — Артерии и анастомозы на левой половине полости таза 70-летнего мужчины: 1 — пупочная артерия; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — верхняя ягодичная артерия; 4 — анастомоз между верхней ягодичной и внутренней подвздошной артериями; 5 — анастомоз между нижней ягодичной и верхней ягодичной артериями; 6 — нижняя ягодичная артерия; 7 — нижняя мочепузырная артерия**

На левой стороне таза у этих мужчин среднее значение длины ВЯА составило 4,1 см при ДИ = (3,6; 4,7) см, а величина среднего диаметра — 8,2 мм при ДИ = (7,6; 8,8) мм.

Нами выявлено, что на правой половине таза у женщин *a. iliolumbalis* формировалась из ВЯА в 25,0 % случаев (3 препарата). Следует отметить, что во всех этих случаях ППА начиналась от латеральной стенки *a. glutea superior*.

*A. iliolumbalis* отходила от средней трети в 16,6 % случаев (2 препарата) и от проксимальной трети ВЯА — в 8,3 % случаев (1 препарат). Ответвление ППА от дистальной трети *a. glutea superior* нами не обнаружено.

У женщин на левой половине таза ППА формировалась из ВЯА в 33,3 % случаев (4 препарата). Установлено, что *a. iliolumbalis* ответвлялась от задней стенки *a. glutea superior* в 25,0 % случаев (3 препарата) и в 8,3 % случаев (1 препарат) — от латеральной стенки этой артерии. Отхождение ППА от передней и медиальной стенок *a. glutea superior* нами не зафиксировано.

*A. iliolumbalis* с наибольшей вероятностью формировалась из проксимальной трети ВЯА, что составило 16,6 % случаев (2 препарата). Также ППА отходила в 8,3 %

случаев (по 1 препарату) из дистальной и средней трети *a. glutea superior*.

*A. sacralis lateralis* ответвлялась от ВЯА у женщин справа в 50,0 % случаев (6 препаратов). Установлено, что БКА начиналась от *a. glutea superior* в 25,0 % случаев (по 3 препарата) — от медиальной и задней стенок этой артерии. Формирование *a. sacralis lateralis* из передней и латеральной стенок ВЯА отсутствовало.

Установлено, что БКА отходила от проксимальной трети *a. glutea superior* в 33,3 % случаев (4 препарата), а от средней трети этой артерии — в 16,6 % случаев (2 препарата). *A. sacralis lateralis* не формировалась из дистальной трети ВЯА.

Установлено, что ответвление БКА от *a. glutea superior* встречается в 33,3 % случаев (4 препарата) у женщин на левой половине таза. Среди данных препаратов *a. sacralis lateralis* ответвлялась от медиальной стенки ВЯА в 25,0 % случаев (3 препарата) и в 8,3 % случаев (1 препарат) — от передней стенки этой артерии. Отхождение БКА от латеральной и задней стенок *a. glutea superior* нами не обнаружено.

Формирование *a. sacralis lateralis* из средней и из проксимальной трети ВЯА обнаружено в 16,6 % случаев (по 2 препа-

рата). Нами не обнаружены случаи, когда БКА начиналась от дистальной трети а. glutea superior.

Ответвление а. obturatoria от ВЯА у женщин справа нами не зафиксировано.

Согласно результатам наших исследований, а. obturatoria отходила от а. glutea superior у женщин слева в 25,0 % случаев (3 препарата). При этом ЗА отходила от латеральной стенки ВЯА в 16,6 % случаев (2 препарата) и в 8,3 % случаев (1 препарат) — от передней стенки этой артерии. Ответвление а. obturatoria от задней и медиальной стенки а. glutea superior нами не обнаружено.

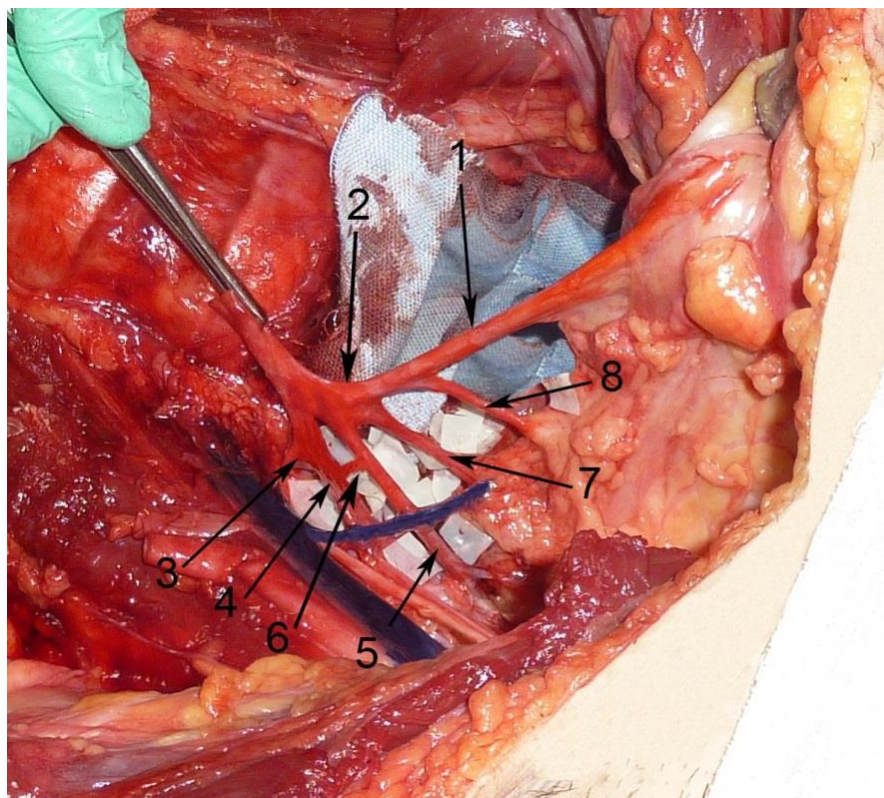
Нами выявлено, что ЗА формировалась из средней трети ВЯА в 16,6 % случаев (2 препарата) и в 8,3 % случаев (1 препа-

рат) — из дистальной трети а. glutea superior. А. obturatoria не ответвлялась от проксимальной трети ВЯА.

На правой половине таза у женщин от ВЯА отходили мышечные ветви в 16,6 % случаев (2 препарата) и 1 внутритазовый анастомоз с НЯА, что составляет 8,3 % случаев (рисунок 3).

У женщин на левой половине таза а. glutea superior анастомозировала в 8,3 % случаев (1 препарат) с ППА, общим стволом для НЯА и ВПолА, с БКА.

На нашем материале у женщин с долихоморфным соматотипом среднее значение длины а. glutea superior на правой половине таза составляло 4,2 см при ДИ = (3,1; 5,4) см, а средняя величина диаметра — 7,9 мм при ДИ = (7,1; 8,9) мм.



**Рисунок 3 — Артерии и анастомозы на правой половине полости таза 25-летней женщины: 1 — пупочная артерия; 2 — внутренняя подвздошная артерия; 3 — боковая крестцовая артерия; 4 — верхняя ягодичная артерия; 5 — нижняя ягодичная артерия; 6 — анастомоз между нижней ягодичной и верхней ягодичной артериями; 7 — нижняя мочепузырная артерия; 8 — верхняя мочепузырная артерия**

На левой стороне таза у женщин средняя длина равнялась 3,7 см при ДИ = (2,7; 4,8) см, а величина среднего диаметра составила 7,5 мм при ДИ = (6,6; 8,4) мм. Значения средних диаметров ВЯА у женщин и мужчин не разнятся на уровне статистически значимого различия, что было установлено на основании расчета критерия Стьюдента ( $T = 21,0$  при  $p < 0,001$ ).

Частота ответвления а. iliolumbalis от а. glutea superior у мужчин на правой половине таза, по нашим данным, в 4 раза больше, чем у женщин. При этом у мужчин справа отмечено формирование ППА из проксимальной, средней и дистальной третей ВЯА. Однако у женщин на правой половине таза отхождение а. iliolumbalis от дистальной трети а. glutea superior нами не



установлено. Необходимо подчеркнуть, что частота отхождения ППА от ВЯА у мужчин и женщин слева не отличается на уровне статистически значимого различия. Согласно результатам нашего исследования, у мужчин и женщин эта артерия ответвлялась во всех третях а. glutea superior.

У мужчин на правой половине таза частота ответвления БКА от а. glutea superior в 2,8 раза больше, чем у женщин. По нашим данным, ответвление а. sacralis lateralis от ВЯА у мужчин слева встречается в 3,3 раза чаще, чем у женщин. Необходимо подчеркнуть, что у мужчин справа и слева встречается формирование а. sacralis lateralis из всех третей а. glutea superior. При этом у женщин на правой и левой половинах таза отхождение БКА от дистальной трети ВЯА не обнаружено.

Установлено, что частота отхождения ЗА от а. glutea superior слева у мужчин и женщин не отличается на уровне статистически значимого различия. Следует отметить, что у женщин на правой половине таза не зафиксировано ответвление ЗА от ВЯА.

А. glutea superior анастомозирует на левой половине cavitas pelvis у мужчин в 1,7 раз чаще, чем у женщин. При этом отхождение анастомозов от ВЯА справа у женщин обнаружено не было.

Ответвление мышечных ветвей от а. glutea superior встречалось в 1 случае у мужчин на левой половине таза. У женщин на правой половине таза отхождение этих ветвей от ВЯА было зафиксировано в 2 случаях. Следует отметить, что формирование мы-

шечных ветвей от а. glutea superior у женщин слева и мужчин справа отсутствовало.

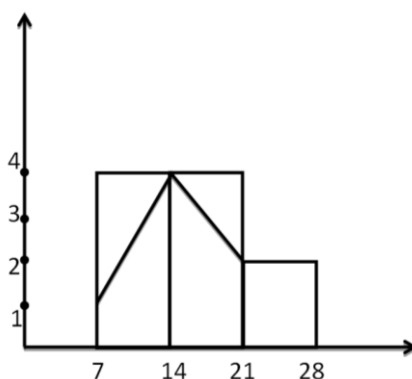
Согласно созданному нами графическому изображению криволинейной трапеции (рисунок 4), где отражено распределение внутритазовых анастомозов ВЯА у мужчин долихоморфного соматотипа в полученной нами выборке, площадь этой геометрической фигуры можно вычислить по формуле:

$$\int_7^{28} a * b - 0,5 * a * c + a * b - 0,5 * a * d + a * d$$

где  $a = 7$ ,  $b = 4$ ,  $c = 3$ ,  $d = 2$ . В результате решения полученного определенного интеграла установлено, что площадь криволинейной трапеции равняется 1102,5. Исходя из того, что единица площади, приходящейся на один объект исследования ( $S_1$ ), составляет 40,84, а на один обнаруженный внутритазовый анастомоз ( $S_2$ ) — 137,81, значение коэффициента ( $k$ ), определяющего частоту встречаемости исследуемых артериальных соустьев ВЯА, равняется 0,2963. Исходя из этого прогнозируемое количество внутритазовых анастомозов а. glutea superior может быть рассчитано по формуле:

$$X = 0,2963 \times Z$$

где  $Z$  — количество мужчин долихоморфного типа телосложения, а  $X$  — количество внутритазовых анастомозов ВЯА, которая изменяется пропорционально переменной  $Z$ .



**Рисунок 4 — Криволинейная трапеция, показывающая распределение внутритазовых анастомозов а. glutea superior внутри выборки мужчин долихоморфного соматотипа. Ось абсцисс отображает количество групп мужчин долихоморфного типа телосложения, ось ординат — количество внутритазовых анастомозов ВЯА**

Точность расчетов предложенной нами математической модели была верифицирована с помощью метода пропорции. Установлено, что разница полученных результа-

тов (модели и метода пропорции) находилась в пределах 0,1–0,2 единицы расчета, что не является статистически значимым различием между полученными переменными.

Следует отметить, что в специализированных публикациях подчеркивается, что эмболизация проксимальной части ВЯА не всегда приводит к окончательной остановке кровотечения [1, 2]. Этот факт можно объяснить возможностью наличия внутритазовых ветвей и анастомозов а. glutea superior на протяжении всей длины этой артерии. Надежность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней трети внутритазовой части ВЯА.

### Заключение

1. Внутритазовые ветви и анастомозы ВЯА в подавляющем большинстве случаев отходят от проксимальной и средней трети внутритазовой части этой артерии.

2. Надежность гемостаза с высокой вероятностью может быть достигнута, при исключении из кровотока с помощью селективных эмболов или лигирования проксимальной и средней трети внутритазовой части а. glutea superior.

3. БКА является наиболее часто встречаемой внутритазовой ветвью ВЯА у мужчин и женщин долихоморфного типа телосложения.

4. Математическая модель, основанная на описании распространения центральной тенденции исследуемого признака (соотношение количества анастомозов к числу трупов) в генеральной совокупности (в виде криволинейной трапеции), с целью прогнозирования его количества, является методом исследования, обеспечивающим получение результатов с высоким уровнем достоверности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-92. doi: 10.1055/s-0028-1085928
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-97. doi: 10.1055/s-0037-1608862
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191-203. doi: 10.1055/s-0028-1085925
4. Кованов ВВ, Аникина ТИ. Хирургическая анатомия артерий человека. Москва, РФ: Медицина; 1974. 360 с.
5. Минеев КП. Клинико-морфологические аспекты перевязки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. 180 с.

### REFERENCES

1. Hoffer EK. Transcatheter Embolization in the Treatment of Hemorrhage in Pelvic Trauma. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):281-92. doi: 10.1055/s-0028-1085928
2. Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(4):387-97. doi: 10.1055/s-0037-1608862
3. Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25(3):191-203. doi: 10.1055/s-0028-1085925
4. Kovanov VV, Anikina TI. Hirurgicheskaya anatomia arteriy cheloveka. Moskva, RF: Medicina; 1974. 360 p. (in Russ.)
5. Mineev KP. Klinikomorfologicheskie aspekty pereviazki sudov taza. Sverdlovsk, RF: Izd. Ural. univer; 1990. 180 c. (in Russ.)

Поступила 22.04.2020  
Received 22.04.2020

Принята в печать 24.09.2020  
Accepted 24.09.2020

### Сведения об авторах:

Кузьменко Александр Викторович — к.м.н., доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: alexxx3800@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

Радецкая Ксения Александровна — студентка, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-7196-8412>

### Автор, ответственный за переписку:

Кузьменко Александр Викторович — e-mail: alexxx3800@mail.ru

### Information about authors:

Alexander V. Kuzmenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Human Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: alexxx3800@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

Kseniya A.Radzetskaya — student, EI «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-7196-8412>

### Corresponding author:

Alexander V. Kuzmenko — e-mail: alexxx3800@mail.ru

**УДК 616.12-008.331.1**  
**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ПУТЬ ОТ НЕИЗМЕНЕННОГО**  
**ТРАНСМИТРАЛЬНОГО КРОВОТОКА ДО ДИСФУНКЦИИ**© **Е. Ф. СЕМЕНЯГО<sup>1</sup>, Д. П. САЛИВОНЧИК<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** определить показатели, характеризующие структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) с признаками диастолической дисфункции левого желудочка (ДДЛЖ), и динамику изменений в сердце и сосудах у пациентов с АГ от неизмененного спектра трансмитрального кровотока (НСТК) до диастолической дисфункции (ДД).

**Материал и методы.** Организовано открытое проспективное исследование в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» пациентов с эссенциальной АГ и НСТК (n = 34) и с признаками ДДЛЖ (n = 45). Исследуемые лица сопоставимы по половозрастным признакам. Всем участникам исследования была выполнена стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с определением стандартных показателей, ультразвуковое исследование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (БЦА) с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ), дуплексное сканирование артерий верхних и нижних конечностей с определением лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) и эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Дополнительно оценивались глобальная продольная деформация методом двумерного отслеживания пятен серой шкалы ультразвукового изображения (speckle tracking), показатели движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в систолу и диастолу с определением миокардиального индекса методом тканевой доплерографии (ТДГ).

**Результаты.** Исследование сердца методом стандартной трансторакальной ЭхоКГ выявило, что у пациентов с АГ с ДДЛЖ (2-я группа) по сравнению с пациентами с АГ с неизмененным спектром трансмитрального кровотока (1-я группа) регистрировались более высокие значения межжелудочковой перегородки (12 мм против 9 мм, p = 0,001), относительной толщины стенки (0,41 против 0,35, p = 0,033), индекса массы миокарда (65 г против 58,5 г, p = 0,015). Время изоволюметрического расслабления ПЖ (81 мс против 67 мс, p = 0,043), скорость трикуспидальной регургитации и систолическое давление в легочной артерии были достоверно выше в группе пациентов с АГ с ДДЛЖ (p = 0,005). Анализ движения ФК МК методом тканевой доплерографии показал, что во 2-й группе пациентов (АГ с ДДЛЖ) имеет место нарушение систолического движения МЖП вдоль продольной оси (0,08 см/с против 0,09, p = 0,047). E/E<sub>m</sub> был выше во 2-й группе, статистически значимое различие выявлено для латеральной части ФК МК (7 против 5,7, p = 0,019). При ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниального отдела БЦА выявлено, что у пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ с неизмененным спектром трансмитрального кровотока значение толщины КИМ достоверно выше (справа 0,8 мм против 0,65 мм, p = 0,001, слева 0,8 мм против 0,7 мм, p = 0,001). Исследование функции эндотелия выявило, что во 2-й группе пациентов по сравнению с 1-й регистрировались достоверно более низкие значения ЭЗВД (10 % против 14 %, p = 0,009). При анализе субклинического поражения артерий нижних конечностей выявлено, что в группе пациентов с ДДЛЖ по сравнению с группой пациентов с АГ с неизмененным спектром трансмитрального кровотока величина ЛПИ достоверно выше (справа 1,1 против 1,07, p = 0,013, слева 1,1 против 1,07, p = 0,05).

**Заключение.** Протокольный метод исследования, трансторакальная ЭхоКГ, не позволяет в полной мере оценить функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ и неизмененным спектром трансмитрального кровотока. Использование дополнительных методов диагностики (ТДГ и speckle tracking) позволяет получить недостающие данные. Патологическая трансформация трансмитрального кровотока возникает, когда уже имеет место систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ. Появление признаков диастолической дисфункции ЛЖ, выявленной при проведении стандартной ЭхоКГ, ассоциировано с патологическим ремоделированием сосудистой системы.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, неизмененный трансмитральный кровоток, диастолическая дисфункция, глобальная продольная деформация.

**Вклад авторов:** Семеняго Е.Ф., Саливончик Д.П.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение оригинальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение полученных результатов, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Семеняго ЕФ, Саливончик ДП. Артериальная гипертензия: путь от неизмененного трансмитрального кровотока до дисфункции. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):27–35

**ARTERIAL HYPERTENSION: A PATH FROM UNCHANGED**  
**TRANSMITRAL BLOODSTREAM TO DYSFUNCTION**© **EUGENE F. SEMENIAGO<sup>1</sup>, DMITRY P. SALIVONCHIK<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus**ABSTRACT**

**Objective:** assess the parameters characterizing the structural and functional features of the cardiovascular system in patients with arterial hypertension (AH) with signs of diastolic dysfunction of the left ventricle (DDLJ), to

determine the dynamics of changes in the heart and vessels from the unchanged spectrum of transmitral bloodstream (USTB) to diastolic dysfunction (DD) in AH patients.

**Material and methods.** An open prospective study of patients with essential AH and USTB ( $n = 34$ ) and with DDLV signs ( $n = 45$ ) was organized in the state institution «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology». The examined individuals are comparable in terms of sex and age features. Standard transthoracic echocardiography with the determination of standard indices, ultrasonic examination of the extracranial department of the brachycephalic arteries (BCA) with the determination of the thickness of the intima-media complex (CIM), duplex scanning of the arteries of the upper and lower limbs with the determination of the ankle-shoulder index and endothelium-dependent were performed in all the participants of the study. In addition, global longitudinal deformation was evaluated by two-dimensional tracking of the grey spots of the ultrasonic image scale (speckle tracking), parameters of the movement of the fibrous ring of the mitral valve into systole and diastole with the determination of the myocardial index by the method of tissue dopplerography.

**Results.** The examination of the heart by the method of standard transthoracic echocardiography has revealed that AH patients with DDLV (2<sup>nd</sup> group) in comparison with AH patients with the unchanged spectrum of transmitral bloodstream (1<sup>st</sup> group) detected higher values of interventricular partition (12 mm versus 9 mm,  $p = 0.001$ ), relative wall thickness (0.41 versus 0.35,  $p = 0.033$ ), the index of myocardial mass (65 g versus 58.5 g,  $p = 0.015$ ). The isovolumetric relaxation time of the PG (81 ms versus 67 ms,  $p = 0.043$ ), the rate of tricuspidal regurgitation and systolic pressure in the pulmonary artery were significantly higher in the group of AH patients with DDLV ( $p = 0.005$ ). The analysis of the movement of the fibrous ring of the mitral valve by tissue dopplerography has showed that in the second group of the patients (AH with DDLV), there are signs of regional systolic dysfunction of the medial part of the fibrous ring of the mitral valve (0.08 cm/s versus 0.09,  $p = 0.047$ ). E/Em was higher in the second group, a statistically significant difference was found for the lateral portion of the fibrous ring of the mitral valve (5.7 vs. 7,  $p = 0.019$ ). The ultrasonic duplex scanning of the extracranial part of the BCA revealed that in the AH patients with DDLV compared to the AH patients with the unchanged spectrum of transmitral bloodstream, the value of the thickness of the CIM is reliably higher (right 0.8 mm versus 0.65 mm,  $p = 0.001$ , left 0.8 mm versus 0.7 mm,  $p = 0.001$ ). The study of the endothelium function has revealed that the second group of the patients compared to the first one, recorded reliably lower values of endothelium dependent vasodilation (10 % versus 14 %,  $p = 0.009$ ). The analysis of subclinical lesion of the arteries of the lower limbs has revealed that in the group of patients with DDLV compared to the group of the AH patients with the unchanged spectrum of transmitral bloodstream, the ankle-shoulder index value is reliably higher (right 1.1 versus 1.07,  $p = 0.013$ , left 1.1 versus 1.07,  $p = 0.05$ ).

**Conclusion.** The protocol method of research — standard transthoracic echocardiography — does not allow to estimate fully the functional changes of cardiac muscle in AH patients with DDLV in comparison with AH patients with the unchanged spectrum of transmitral bloodstream. The application of additional diagnostic techniques (TDG and speckle tracking) makes it possible to get missing data. Pathologic transformation of transmitral bloodstream occurs when signs of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle already exist. The appearance of signs of diastolic dysfunction of the left ventricle during standard echocardiography is accompanied by pathologic remodeling of the vascular system.

**Key words:** arterial hypertension, unchanged transmitral blood flow, diastolic dysfunction, global longitudinal deformation.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining original data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Semeniagi EF. Salivonchik DP. Arterial hypertension: a path from unchanged transmitral bloodstream to dysfunction. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):27–00. (In Russ.)

## Введение

В настоящее время все больше научных исследований направлено на изучение диастолической функции ЛЖ. Установлено, что ДД достаточно часто встречается у пациентов с АГ и является одним из главных механизмов декомпенсации сердечной деятельности у данной категории пациентов.

Распространенность ДДЛЖ среди пациентов с АГ по результатам различных исследований составляет от 30 до 87 % [3–5].

Диастолическая дисфункция – патологическое состояние, при котором ЛЖ не способен в полной мере заполниться кровью для поддержания последующего нормального сердечного выброса без повыше-

ния давления в легочных венах и левом предсердии (среднее давление в легочных венах должно быть не более 12 мм рт. ст.) [2]. Нарушение диастолической функции происходит в несколько этапов: замедление расслабления и последующее повышение жесткости миокарда [1, 6].

Самое первое проявление ДД — замедление релаксации. Процесс расслабления очень чувствителен к колебаниям артериального давления (АД), каждый эпизод гипертензии способствует постепенному снижению скорости расслабления [6]. Релаксация зависит от скорости актин-миозиновой диссоциации и способности к растяжению эластичных структур миокарда. Как правило, нарушение релаксации происходит

задолго до возникновения гипертрофии миокарда ЛЖ. Замедление расслабления относится к ранним диастолическим расстройствам и не приводит к повышению конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ. Дальнейшее прогрессирование АГ приводит к повышению жесткости миокарда ЛЖ, возникают поздние диастолические расстройства. Жесткость (податливость) — пассивный процесс, отражает способность ЛЖ к растяжению во время диастолы и зависит от содержания коллагеновых волокон в миокарде. В большинстве случаев снижение податливости сопровождается повышением КДД ЛЖ.

Длительное и стойкое повышение артериального давления приводит к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, одним из которых является ДДЛЖ, постепенное прогрессирование которой в итоге приводит к возникновению сердечной недостаточности [1, 7, 15].

### **Цель исследования**

Определить показатели, характеризующие структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ с признаками ДДЛЖ, и динамику изменений в сердце и сосудах у пациентов с АГ от НСТК до ДД.

### **Материал и методы**

Организовано открытое проспективное исследование в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» пациентов с эссенциальной АГ и НСТК ( $n = 34$ ) и с признаками ДДЛЖ ( $n = 45$ ). Средний возраст пациентов составил  $48 \pm 9$  лет. Все включенные в исследование пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили 34 пациента с АГ с НСТК (АГ 1-й степени — 11 пациентов (32 %), АГ 2-й степени — 16 пациентов (47 %), АГ 3-й степени — 7 пациентов (21 %)), во вторую группу вошли 45 пациентов с АГ с признаками ДДЛЖ (АГ 1-й степени — 4 пациента (8 %), АГ 2-й степени — 24 пациента (53 %), АГ 3-й степени — 17 пациентов (39 %)). Длительность заболевания для первой группы составила около 5 лет, для второй — 7 лет. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и полу ( $p < 0,05$ ). Лечение пациентов с АГ по группам антигипертензивных препаратов сопоставимо ( $p < 0,05$ ).

Критериями включения в исследование являлись: информированное согласие пациента на участие в исследовании, наличие эссенциальной АГ и НСТК, эссенциальная АГ с признаками ДДЛЖ.

Критериями исключения в исследовании были: хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $\leq 50$  %, перенесенный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, наличие гемодинамически значимых клапанных пороков сердца, симптоматическая АГ, наличие нарушений ритма, онкологические заболевания, тяжелая легочная, почечная и печеночная патология.

Диагностика и лечение АГ проводились в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением (№ 59 от 06.06.2017 г.), и рекомендациями Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению АГ (2018 г.) [9, 10].

Всем пациентам проводилось стандартное трансторакальное ЭхоКГ на фоне синусового ритма с помощью ультразвукового аппарата VIVID q (General Electric, USA) фазированным секторным датчиком 2–4 МГц в М-, В-, импульсно-волновом (PW), непрерывно-волновом (CW) и цветном доплеровском режимах по стандартной методике [7, 13].

Для оценки систолической функции ЛЖ использовались следующие показатели: конечно-диастолический размер (КДР), конечно-систолический размер (КСР), фракция укорочения (ФУ), определенные в М-режиме по уравнению Тейхольца, конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, ФВ ЛЖ, измеренные в В-режиме, верхушечным биплановым методом дисков (модификация по Simpson). Систолическую функцию считали сохранной при ФВ  $\geq 50$  % [14].

Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по спектру трансмитрального кровотока, измеренного в импульсно-волновом режиме. Диастолическую функцию считали нарушенной при соотношении скоростей трансмитрального кровотока в раннюю и позднюю диастолу ( $E/A$ )  $< 1$ , время замедления потока в раннюю диастолу ( $DT$ )  $> 220$  мс, время изоволюметрического расслабления ( $IVRT$ )  $> 100$  мс [2]. Для дифференциальной диагностики псевдонормального трансмитрального кровотока от нормального оценивали кровотоки в легочных венах, проводили пробу Вальсальвы. Считали трансмитральный кровоток псевдонормальным в случае, если  $S/D < 0,75$ ,  $D > 60$  см/с,  $AR > 35$  см/с,  $AR-A > 30$  мс. Пробу Вальсальвы считали положительной, если соотношение  $E/A$  становилось менее 1,0 либо оно уменьшалось более чем на 50 % от начальной величины. Кроме того, для описания структурных особенностей сердца

определялись переднезадний размер левого предсердия (ЛП), индексированное значение переднезаднего размера ЛП, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки (ЗС) в систолу и диастолу, индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС). Объем ЛП измерялся из апикальной 4-камерной позиции методом Симпсон. Масса миокарда и индекс массы миокарда рассчитывались в В-режиме методом «площадь-длина». Индексированные показатели рассчитывались путем деления полученных величин на площадь поверхности тела [2, 9].

Скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) исследовалась с помощью метода ТДГ в импульсно-волновом режиме на ультразвуковом аппарате VIVID q (General Electric, USA) фазированным секторным датчиком 2-4 МГц по стандартной методике [16]. Определяли следующие показатели: скорость движения ФК МК в систолу ( $S_m$ ), скорость движения ФК МК клапана в раннюю ( $E_m$ ) и позднюю ( $A_m$ ) диастолу, рассчитывали отношение скоростей движения ФК МК в раннюю и позднюю диастолу ( $E_m/A_m$ ), отношение скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу к диастолическому движению ФК МК в раннюю диастолу ( $E/E_m$ ). Нормой для МК считали:  $S_m$  — от 8 до 18 см/с,  $E_m/A_m > 1$ ,  $E_m$  — 9–16 см/с,  $A_m$  — 9–16 см/с, отношение  $E/E_m < 8$  [16].

Глобальная продольная деформация определялась по спекл-трекинг технологии в программе AFI с помощью ультразвукового аппарата VIVID q (General Electric, USA) фазированным секторным датчиком 2–4 МГц по стандартной методике. Нормальным показателем глобальной продольной деформации считали значение —  $20 \pm 3\%$  [17].

Миокардиальный индекс (Tei-индекс) определялся с помощью метода ТДГ по спектру движения ФК МК и вычислялся по формуле: отношение суммы периодов изоволюметрического расслабления (IVRT) и изоволюметрического сокращения (IVST) ко времени изгнания. Нормальным значением Tei-индекса считали 0,5 с [19, 20].

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела БЦА проводилось с помощью ультразвукового аппарата экспертного класса VIVID q (General Electric, USA) линейным датчиком 5–7 МГц в стандартных позициях по стандартному протоколу с использованием В-, М-режима, импульсно-волнового доплера и цветного доплеровского картирования [18].

Измерение толщины КИМ осуществлялось на 1–1,5 см проксимальнее бифурка-

ции общей сонной артерии (ОСА) по задней стенке в месте максимального утолщения. КИМ  $> 0,9$  мм считали патологическим. О наличии атеросклеротической бляшки судили в случае локального утолщения КИМ от 1,5 мм и более либо локального выпячивания сосудистой стенки на 0,5 мм или на 50 % и более по сравнению с толщиной КИМ на соседних участках [9, 18].

Оценка ЭЗВД осуществлялась с помощью манжеточной пробы. Проводили дуплексное сканирование плечевой артерии (ПА) по методике D. Celermajer на ультразвуковом аппарате VIVID q (General Electric, USA) с помощью линейного датчика 5–7 МГц. ЭЗВД рассчитывали по отношению изменения диаметра ПА после 5-минутного сжатия сосуда пневматической манжетой к исходному в диастолу, выраженному в процентах. Увеличение диаметра на 10 % и больше от исходного значения считали нормальной реакцией сосуда на окклюзию [18].

Оценка ЛПИ проводилась с помощью ультразвукового аппарата VIVID q (General Electric, USA) линейным датчиком 5–7 МГц. С помощью импульсно-волнового доплера определялось систолическое артериальное давление (САД) на ПА и заднебольшеберцовой артерии (ЗББА). ЛПИ рассчитывали, как отношение САД на ЗББА и САД на ПА. Нормальным значением ЛПИ считали 0,9–1,2 [12, 18].

Статистический анализ данных проводили при помощи статистического пакета SPSS 15,0. Для сравнения групп между собой использовались методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде  $Me$  (25 %; 75 %). Сравнение количественных показателей проводилось с помощью теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Согласно национальным рекомендациям Республики Беларусь (РБ) по диагностике и лечению АГ, оценка диастолической функции ЛЖ осуществляется преимущественно по спектру трансмитрального кровотока [8], измеренного при проведении стандартной трансторакальной ЭхоКГ.

Данные ультразвукового исследования сердца у пациентов с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока и с признаками ДДЛЖ представлены в таблице 1.

У пациентов второй группы (таблица 1) регистрировались более высокие показатели межжелудочковой перегородки (12 мм против 9 мм,  $p = 0,001$ ), относительной толщины стенки (0,41 против 0,36,  $p =$

0,033), индекса массы миокарда (65 г против 58,5 г,  $p = 0,015$ ) по сравнению с первой. Это свидетельствует о том, что по мере прогрессирования АГ к замедлению релаксации ЛЖ присоединяется его гипертрофия. Время изоволюметрического расслабления ПЖ (81 мс против 67 мс,  $p = 0,043$ ), скорость трикуспидальной регургитации и систолическое давление в легочной артерии были достоверно выше в группе пациентов с АГ с ДД ЛЖ ( $p = 0,005$ ). Можно сделать вывод, что повышенное АД опосредовано вызывает компенсаторные из-

менения в ПЖ. Известно, что дисфункция ПЖ развивается одновременно с нарушением функции ЛЖ, это связано с активацией нейрогуморальных механизмов, способствующих одновременному вовлечению обоих желудочков в патологический процесс. Дисфункция ЛЖ способствует увеличению постнагрузки на ПЖ путем увеличения давления в легочных артериях и венах и снижению коронарного кровотока, что в свою очередь способствует нарушению функции ПЖ.

Результаты ТДГ пациентов с АГ с признаками ДД и без представлены в таблице 2.

Таблица 1 — Показатели ЭхоКГ в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	Достоверность различия между группами, p
Объем ЛП, мл	46 (38; 55)	46 (39; 56)	$p = 0,64$
Индексированный объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	22 (19; 25)	22,5 (18,1; 27,9)	$p = 0,9$
Переднезадний размер ЛП, мм	38 (36; 40)	39 (37; 41)	$p = 0,32$
Индексированный переднезадний размер ЛП, мм/м <sup>2</sup>	18,7 (17,5; 20)	19 (17,7; 21)	$p = 0,17$
КДО ЛЖ в М-режиме, мл	126,5 (109,5; 150)	133 (120; 150)	$p = 0,47$
КДР ЛЖ, мм	53 (48; 55)	53 (50,5; 55)	$p = 0,48$
ФВ в В-режиме, %	65,5 (60; 72)	66 (62; 70)	$p = 0,9$
МЖП в диастолу, мм	9 (8; 11)	12 (10; 12)	$p = 0,001^*$
ЗСЛЖ в диастолу, мм	9 (8; 9)	10 (10; 11)	$p = 0,12$
ОТС	0,35 (0,3; 0,38)	0,41 (0,38; 0,44)	$p = 0,033^*$
Масса миокарда ЛЖ, г	119,5 (99; 140)	130 (107; 152)	$p = 0,079$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	58,5 (50; 63)	65 (56; 77)	$p = 0,015^*$
Объем ПП, мл	37 (30; 45,5)	37 (28; 43)	$p = 0,57$
Индексированный объем ПП, мл/м <sup>2</sup>	17,7 (14,9; 21,2)	18 (14; 21)	$p = 0,89$
Е/А ТК	1,4 (1,2; 1,6)	1,3 (1; 1,5)	$p = 0,13$
IVR ТК, мс	67 (59; 74)	81 (67; 89)	$p = 0,043^*$
DT ТК, мс	204 (170; 268)	224 (191; 276)	$p = 0,34$
Переднезадний размер ПЖ, мм	24,5 (21,8; 27,6)	26 (22,5; 27)	$p = 0,7$
СДЛА, мм рт. ст.	19,5 (16; 22,2)	22 (20; 24,5)	$p = 0,005^*$
Скорость ТК регургитации, см/с	1,45 (1,1; 1,72)	1,7 (1,5; 1,9,5)	$p = 0,005^*$

Примечания: НСТК — неизменный спектр трансмитрального кровотока, ДДЛЖ — диастолическая дисфункция ЛЖ, АГ — артериальная гипертензия, ЛП — левое предсердие, КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер ЛЖ, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ПП — правое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, IVR — время изоволюметрического расслабления, DT — время замедления потока в раннюю диастолу, ПЖ — правый желудочек.

\* — Достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )

Таблица 2 — Показатели тканевой доплерографии в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	Достоверность различия между группами, p
Sm лФК МК, см/с	0,12 (0,1; 0,13)	0,11 (0,08; 0,13)	$p = 0,29$
Em/Am лФК МК	1,4 (0,8; 1,7)	0,73 (0,61; 0,89)	$p = 0,001^*$
Sm мФК МК, см/с	0,09 (0,08; 0,1)	0,08 (0,07; 0,09)	$p = 0,047^*$
Em/Am мФК МК	1,1 (0,08; 0,1)	0,7 (0,63; 0,82)	$p = 0,001^*$
Е/Елат	5,7 (4,5; 7)	7 (5,6; 7,9)	$p = 0,019^*$
Е/Емед	7,6 (6,1; 9,4)	8,3 (6,8; 10)	$p = 0,38$
Е/Еср	6,6 (5,5; 7,7)	7,5 (5,9; 8,5)	$p = 0,24$

Примечания: НСТК — неизменный спектр трансмитрального кровотока, Sm — скорость движения фиброзного кольца в систолу, лФК — латеральная часть фиброзного кольца, Em — скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу, Am — скорость движения фиброзного кольца в позднюю диастолу, мФК — медиальная часть фиброзного кольца, Е — скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, Елат — скорость движения латеральной части ФК МК в раннюю диастолу, Емед — скорость движения латеральной части ФК МК в позднюю диастолу, Еср — среднее значение.

\* — Достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )

У пациентов с АГ с ДДЛЖ были зарегистрированы более низкие значения скорости движения ФК МК в систолу (0,08 см/с против 0,09 см/с,  $p = 0,047$ ), что свидетельствует о наличии у данных пациентов признаков нарушения систолического движения МЖП вдоль продольной оси. E/Em — показатель, который позволяет судить о КДД в ЛЖ. Данный показатель был выше во второй группе, но статистически значимое различие выявлено для латеральной части ФК МК (7 против 5,7,  $p = 0,019$ ). Можно

предположить, что имеет место снижение скорости падения давления наполнения ЛЖ в диастолу, но при этом к концу диастолы оно восстанавливается до нормальных значений.

Результаты исследования миокардиального индекса представлены в таблице 3. Выявлено, что во второй группе пациентов по сравнению с первой значение миокардиального индекса было выше, но статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3 — Медиана значений Tei-индекса в исследуемых группах

Tei-индекс	1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	Достоверность различия между группами, p
Латеральной части ФК МК	0,51 (0,43; 0,55)	0,53 (0,46; 0,63)	p=0,16
Медиальной части ФК МК	0,59 (0,52; 0,77)	0,65 (0,56; 0,77)	p=0,32

*Примечание:* НСТК — неизменный спектр трансмитрального кровотока

Исследование глобального продольного стрейна показало, что в группе пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ и НСТК регистрировались более низкие значения данного показателя (-16 против -17,  $p =$

0,16), данные представлены в таблице 4. Из этого следует, что по мере прогрессирования АГ происходит усугубление метаболических нарушений в миокарде ЛЖ и, как следствие — ухудшение биомеханики сокращения.

Таблица 4 — Показатель глобального продольного стрейна в исследуемых группах

Группы	Глобальный продольный стрейн, %	Достоверность различия между группами, p
1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	-17 (-19; -14)	p = 0,16
2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	-16 (-18; -13)	

*Примечание:* НСТК — неизменный спектр трансмитрального кровотока

Показатели, характеризующие атеросклеротическое поражение БЦА представлены в таблице 5. Во второй группе в сравнении с первой величина толщины КИМ достоверно больше слева (0,8 мм против 0,65 мм,

$p = 0,001$ ) и справа (0,8 мм против 0,7 мм,  $p = 0,001$ ). Это свидетельствует о том, что наряду с ремоделированием сердца происходят структурные изменения сосудистой стенки, что проявляется утолщением КИМ.

Таблица 5 — Сравнительная характеристика поражения БЦА

Показатель	1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	Достоверность различия между группами, p
КИМ справа, мм	0,65 (0,6; 0,7)	0,8 (0,7; 0,8)	p = 0,001*
КИМ слева, мм	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,7; 0,9)	p = 0,001*

*Примечание:* КИМ — комплекс интима-медиа; \* — достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )

Исследование функции эндотелия выявило у пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ с НСТК достоверно более низкие значения ЭЗВД (10 против 14,  $p = 0,009$ ), результаты представлены в таб-

лице 6. Вероятно, это связано с тем, что по мере прогрессирования АГ происходит нарушение нормального функционирования эндотелия, что проявляется снижением синтеза эндогенных вазодилататоров.

Таблица 6 — Показатели ЭЗВД в исследуемых группах

Группы	ЭЗВД, %	Достоверность различия между группами, p
1-я группа (АГ с НСТК, n = 34)	14 (9,8; 20)	p = 0,009*
2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	10 (5,5; 15,5)	

*Примечание:* ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация; \* — достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )



Данные исследования субклинического поражения артерий нижних конечностей представлены в таблице 7. В первой и во второй группе исследуемых ЛПИ был в пределах нормальных значений, но у пациентов с АГ с ДД ЛЖ данный показатель был достоверно выше справа (1,1 против 1,07,  $p = 0,013$ ) и

слева (1,1 против 1,07,  $p = 0,05$ ). Вероятно, это связано с тем, что во второй группе пациентов чаще регистрировался сахарный диабет, для которого характерно обызвествление среднего слоя артерий с его утолщением и склерозом (склероз Менкеберга). Такие сосуды плохо поддаются сжатию [11, 12].

Таблица 7 — Показатели ЛПИ в исследуемых группах

ЛПИ	1-я групп (АГ с НСТК, n = 34)	2-я группа (АГ с ДДЛЖ, n = 45)	Достоверность различия между группами, p
Справа	1,07 (1,0; 1,08)	1,1 (1,06; 1,18)	$p = 0,013^*$
Слева	1,07 (1,04; 1,1)	1,1 (1,07; 1,13)	$p = 0,05^*$

Примечание: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; \* — достоверные различия между группами ( $p < 0,05$ )

### Заключение

Протокольный метод исследования — стандартная трансторакальная ЭхоКГ не позволяет в полной мере оценить функциональные особенности сердца у пациентов с АГ, что требует проведения дополнительных способов диагностики: ТДГ и speckle tracking.

Наши данные свидетельствуют о том, что у пациентов с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока имеет место регионарная диастолическая дисфункция и нарушение биомеханики сокращения миокарда ЛЖ.

У пациентов с АГ с признаками диастолической дисфункции, выявленной методом стандартной ЭхоКГ, регистрировалось утолщение миокарда ЛЖ, патологические изменения ПЖ, регионарная систолическая дисфункция миокарда ЛЖ.

Патологическая трансформация трансмитрального кровотока возникает, когда уже имеет место систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ. Появление признаков диастолической дисфункции ЛЖ, выявленной при проведении стандартной ЭхоКГ, ассоциировано с патологическим ремоделированием сосудистой системы.

### Выводы

1. Протокольный метод исследования — стандартная трансторакальная ЭхоКГ не позволяет в полной мере оценить функциональные изменения сердечной мышцы у пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока. Использование дополнительных методов диагностики (ТДГ и speckle tracking) позволяет получить недостающие данные.

2. Анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплерографии показал, что во второй группе пациентов (АГ с ДДЛЖ) имеют место признаки нарушения регионарной систолической функции медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (0,08 см/с против 0,09,  $p = 0,047$ ). E/E<sub>m</sub> был выше во второй группе, статистически значимое различие выявлено для латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (7 против 5,7,  $p = 0,019$ ).

3. Исследование глобальной продольной деформации методом speckle tracking показало, что в группе пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока регистрировались более низкие значения данного показателя (-16 против -17,  $p = 0,16$ ), но статистически значимого различия между группами не выявлено.

4. Исследование сердца методом стандартной трансторакальной ЭхоКГ выявило, что у пациентов с АГ с ДДЛЖ (вторая группа) по сравнению с пациентами с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока (первая группа) регистрировались более высокие значения межжелудочковой перегородки (12 мм против 9 мм,  $p = 0,001$ ), относительной толщины стенки (0,41 против 0,35,  $p = 0,033$ ), индекса массы миокарда (65 г против 58,5 г,  $p = 0,015$ ). Время изоволюметрического расслабления ПЖ (81 мс против 67 мс,  $p = 0,043$ ), скорость трикуспидальной регургитации и систолического давления в легочной артерии были достоверно выше в группе пациентов с АГ с ДДЛЖ ( $p = 0,005$ ).

5. При ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниального отдела БЦА выявлено, что у пациентов с АГ с ДДЛЖ по сравнению с пациентами с АГ с неизменным

ным спектром трансмитрального кровотока значение толщины КИМ достоверно больше (справа 0,8 мм против 0,65 мм,  $p = 0,001$ , слева 0,8 мм против 0,7 мм,  $p = 0,001$ ).

6. Исследование функции эндотелия выявило, что во второй группе пациентов по сравнению с первой регистрировались достоверно более низкие значения ЭЗВД (10 % против 14 %,  $p = 0,009$ ).

7. При анализе субклинического поражения артерий нижних конечностей выявлено, что в группе пациентов с ДДАЖ по сравнению с группой пациентов с АГ с неизменным спектром трансмитрального кровотока величина ЛПИ достоверно больше (справа 1,1 против 1,07,  $p = 0,013$ , слева 1,1 против 1,07,  $p = 0,05$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Будневский АВ, Овсянников ЕС, Куликова ЛЕ. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией при применении фармпрепаратов различных групп. *Архив Внутренней Медицины*. 2019;4:290-95.
2. Курлянская ЕК. Диастолическая сердечная недостаточность. *Кардиология в Беларуси*. 2009;4:37-50.
3. Свищенко ЕП, Матова ЕА, Мищенко ЛА. Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных гипертонической болезнью: возможности коррекции с помощью валсартана. *Артериальная Гипертензия*. 2012;2(22):39-46.
4. Баймуканов АМ, Гендлинг ГЕ, Никитин ИГ, Хамнагадаев ИА, Термосесов СА, Ильич ИА. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания. *Кардиология*. 2017;S2(57):331-36.
5. Хамуев ЯП. Факторы риска диастолической дисфункции левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Клиническая Медицина*. 2012;4(90):38-43.
6. Овчинников АГ, Потехина АВ, Ожерельева МВ, Агеев ФТ. Дисфункция левого желудочка при гипертоническом сердце: современный взгляд на патогенез и лечение. *Кардиология*. 2017;S2(57):367-82.
7. Агеев ФТ, Овчинников АГ. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. *Сердечная Недостаточность*. 2012;5(73):287-09.
8. Мрочек АГ, Нечесова ТА, Коробко ИЮ, Ливенцева ММ, Павлова ОС, Пристром АМ. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации. Минск, Беларусь: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ; 2010. 53 с.
9. 2018 ЕОК/ЕОАГ рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Рос Кардиологический Журнал*. 2018;12(23):143-228.
10. Клинический протокол диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Минск, РБ: Министерство здравоохранения Республики Беларусь 06.06. 2017 № 59, 174 с.
11. Рогоза АН. Роль и возможности лодыжечно-плечевого индекса систолического давления при профилактических обследованиях. *Российский Медицинский Журнал*. 2011;4:173-79.

12. Бреговский ВВ. Лодыжечно-плечевой индекс как метод оценки субклинического поражения органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Артериальная Гипертензия*. 2007;4:1-2.
13. Рыбакова МК, Алехин МН, Митьков ВВ. Эхокардиография. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Москва, РФ: Издательский дом Видар-М; 2008. 512 с.
14. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. *Рос Кардиологический Журнал*. 2017;1(141):7-81.
15. Алейникова ТВ. Ремоделирование сердца у пациентов, страдающих артериальной гипертензией. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2009;2:55-60.
16. Алехин МН. Тканевой доплер в клинической эхокардиографии. Москва, РФ: ООО «Инсвязьиздат»; 2006. 104 с.
17. Алехин МН. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Москва, РФ: Издательский дом Видар-М; 2012. 88 с.
18. Куликов ВП, Доронина НА, Шульгина ЛЭ, Дическула МА, Беспалов АГ, Федюнина НГ, Засорин СВ, Тимошевская НВ. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Москва, РФ: ООО Фирма «СТРОМ»; 2007. 512 с.
19. Алехин МН, Барт БЯ, Ларина ВН, Барт ЮВ. Миокардиальный индекс общей дисфункции сердца (Tei-индекс), возможности и ограничения. *Ультразвуковая Диагностика*. 2007;1:119-25.
20. Жерко ОМ. Клиническая трансторакальная эхокардиография. Минск, РБ: Альфа-книга; 2016. 832 с.

#### REFERENCES

1. Budnevskij AV, Ovsyannikov ES, Kulikova LE. Sos-toyanie diastolicheskoy funkicii levogo zheludochka u bol'nyh s arterial'noj gipertenziej pri primenenii farmpreparatov razlichnyh grupp. *Arhiv Vnutrennej Mediciny*. 2019;4:290-95. (in Russ.)
2. Kurlyanskaya EK. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. *Kardiologiya v Belarusi*. 2009;4:37-50. (in Russ.)
3. Svishchenko EP, Matova EA, Mishchenko LA. Diastolicheskaya disfunkciya LZH u bol'nyh gipertionicheskoy boleznyu: vozmozhnosti korrekicii s pomoshch'yu valsartana. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2012;2(22):39-46. (in Russ.)
4. Bajmukanov AM, Gendling GE, Nikitin IG, Hamnagadaev IA, Termosesov SA, Il'ich IA. Diastolicheskaya disfunkciya levogo zheludochka pri endovaskul'yarnom lechenii fibrillyacii predserdij u bol'nyh s sohranenoj frakciej izgnaniya. *Kardiologiya*. 2017;S2(57):331-36. (in Russ.)
5. Hamuev YAP. Faktory riska diastolicheskoy disfunkcii levogo zheludochka u bol'nyh ishemicheskoy boleznyu serdca. *Klinicheskaya Medicina*. 2012;4(90):38-43. (in Russ.)
6. Ovchinnikov AG, Potekhina AV, Ozherel'eva MV, Ageev FT. Disfunkciya levogo zheludochka pri gipertionicheskom serdce: sovremennyy vzglyad na patogenezy i lechenie. *Kardiologiya*. 2017;S2(57):367-82. (in Russ.)
7. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Davlenie napolneniya levogo zheludochka: mekhanizmy razvitiya i ul'trazvukovaya ocenka. *Serdechnaya Nedostatochnost'*. 2012;5(73):287-09. (in Russ.)
8. Mrochek AG, Nechesova TA, Korobko IYU, Livenceva MM, Pavlova OS, Pristrom AM. Diagnostika, lechenie i

- профилактика артериальной гипертонии. Национальные рекомендации. Минск, Беларусь: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» МЗ РБ; 2010. 53 p. (in Russ.)
9. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Ross Kardiologicheskij Zhurnal*. 2018;12(23):143-228. (in Russ.)
  10. Клинический протокол диагностики и лечения болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Минск, РБ: Министерство здравоохранения Республики Беларусь' 06.06. 2017 № 59, 174 p. (in Russ.)
  11. Rogoza AN. Rol' i vozmozhnosti lodyzhechno-plechevogo indeksa sistolicheskogo davleniya pri profilakticheskikh obsledovaniyah. *Ross Medicinskij Zhurnal*. 2011;4:173-79. (in Russ.)
  12. Bregovskij VB. Lodyzhechno-plechevoj indeks kak metod ocenki subklinicheskogo porazheniya organov-mishenej pri arterial'noj gipertenzii. *Arterial'naya Gipertenziya*. 2007;4:1-2. (in Russ.)
  13. Rybakova MK, Alekhin MN, Mit'kov VV. Ekhokardiografiya. Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Moskva, RF: Izdatel'skij dom Vidar-M; 2008. 512 p. (in Russ.)
  14. Rekomendacii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroj i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti 2016. *Ross Kardiologicheskij Zhurnal*. 2017;1(141):7-81. (in Russ.)
  15. Alejnjkova TV. Remodelirovanie serdca u pacientov, stradayushchih arterial'noj gipertenziej. *Problemy Zdorov'ya i Ekologii*. 2009;2:55-60. (in Russ.)
  16. Alekhin MN. Tkanevoj doppler v klinicheskoy ekhokardiografii. Moskva, RF: OOO «Insvyaz'izdat»; 2006. 104 p. (in Russ.)
  17. Alekhin MN. Ul'trazvukovye metody ocenki deformacii miokarda i ih klinicheskoe znachenie. Moskva, RF: Izdatel'skij dom Vidar-M; 2012. 88 p. (in Russ.)
  18. Kulikov VP, Doronina NL, SHul'gina LE, Dicheskul ML, Bespalov AG, Fedyunina NG, Zasorin SV, Timoshevskaya NV. Ul'trazvukovaya diagnostika sosudistyh zabolevanij. Moskva, RF: OOO Firma «STROM»; 2007. 512512 p. (in Russ.)
  19. Alekhin MN, Bart BYA, Larina VN, Bart YUV. Miokardial'nyj indeks obshej disfunkcii serdca (Tei-indeks), vozmozhnosti i ogranicheniya. *Ul'trazvukovaya Diagnostika*. 2007;1:119-25. (in Russ.)
  20. ZHerko OM. Klinicheskaya transtorakal'naya ekhokardiografiya. Minsk, RB: Alfa-kniga; 2016. 832 p. (in Russ.)

Поступила 07.05.2020

Received 07.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Семеняго Евгения Федоровна — врач отделения функциональной диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: eva.semenyago@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1094-8367>

Саливончик Дмитрий Павлович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсами лучевой диагностики, лучевой терапии, ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

#### Автор, ответственный за переписку:

Семеняго Евгения Федоровна — e-mail: eva.semenyago@mail.ru

#### Information about the authors:

Eugene F. Semeniago — physician at the Functional Diagnostics Department, SI «Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; e-mail: eva.semenyago@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1094-8367>

Dmitry P. Salivonchik — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.3 with the courses of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

#### Corresponding author:

Eugene F. Semeniago — e-mail: eva.semenyago@mail.ru

УДК 618.33-007.254.07

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОРОВОДОЙ ДИАГНОСТИКИ  
РАСЩЕЛИН ГУБЫ И НЁБА**

© А. Н. ЧУКАНОВ

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь***РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** определить наиболее эффективный и доступный метод, позволяющий диагностировать различные типы расщелин губы и нёба у плода, применение которого возможно в большинстве специализированных учреждений службы родовспоможения.

**Материал и методы.** В исследование были включены результаты ультразвукового обследования в различных режимах плодов (59 случаев) с расщелинами губы и нёба различных типов в сроках гестации от 16 до 36 недель.

**Результаты.** Определены показатели чувствительности общепринятого метода двухмерного ультразвукового исследования в В-режиме при диагностировании всех типов расщелин, которая составила 81,3 %, и чувствительность при диагностировании расщелин нёба и расщелин губы и нёба, составившая 80,3 %. Определены показатели чувствительности нового разработанного метода диагностики (ультразвуковой эластографии нёба), составившие при диагностировании всех типов расщелин 89,8 %, а при диагностировании расщелин нёба и расщелин губы и нёба — 90,2 % (46/51). Демонстрация будущим родителям изображения лица плода, полученного при проведении трехмерной реконструкции в В-режиме, способствует принятию семьей более взвешенного и правильного решения по дальнейшей тактике в отношении беременности. В случаях расщелины нёба определен новый визуализационный диагностический критерий — раздвоение язычка. МРТ головы плода не является эффективным и доступным методом диагностики расщелин лица, который может широко применяться на практике.

**Заключение.** Целесообразным и необходимым является обязательное исследование кариотипа у плодов с расщелинами, выявленными в ходе визуализирующего исследования в любом сроке гестации. В качестве нового диагностического критерия расщелин нёба, выявляемого при ультразвуковом исследовании в В-режиме, можно использовать раздвоение язычка. Использование метода эластографии нёба в сочетании с разработанными колористическими критериями расщелин губы и нёба и расщелин нёба повышает пренатальную выявляемость их в общей популяции на 9,9 %. При этом выявляемость всех типов расщелин повышается на 8,5 %. Для объективизации пояснений о сущности выявленного дефекта лица и структур ротовой полости необходима демонстрация будущим родителям трёхмерной сонограммы лица плода, полученной при проведении трехмерной реконструкции в В-режиме. МРТ головы плода не может быть рекомендовано в качестве эффективного и доступного метода диагностики расщелин лица в силу невозможности получения в большинстве случаев удовлетворительного изображения.

**Ключевые слова:** пренатальная диагностика, врожденные пороки лица, расщелины губы и нёба.

**Вклад авторов:** Чуканов А.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Чуканов А.Н. Повышение эффективности дородовой диагностики расщелин губы и нёба. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;65(3):36–42

**IMPROVING THE EFFICIENCY OF PRENATAL DIAGNOSIS  
OF CLEFT LIP AND PALATE**

© ALEXEI N. CHUKANOV

*Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus***ABSTRACT**

**Objective:** to identify the most effective and affordable method to diagnose various types of fetal cleft lip and palate, the use of which is possible in the majority of specialized obstetric care facilities.

**Material and methods.** The study included the results of ultrasound examination of fetuses (59 cases) in various modes with cleft lip and palate of various types within gestational periods from 16 to 36 weeks.

**Results.** The sensitivity indices of the generally accepted method of two-dimensional B-mode ultrasound have been determined for diagnosing all types of clefts, which amounted to 81.3 %, and the sensitivity for diagnosing cleft palate and cleft lip and palate amounted to 80.3 %. The sensitivity indices of the newly developed diagnostic method (ultrasound elastography of the palate) have been determined, which amounted to 89.8 % in the diagnosis of all types of clefts, and 90.2 % in the diagnosis of cleft palate and cleft lip and palate (46/51). Demonstration of the image of the fetal face obtained during the three-dimensional B-mode reconstruction to its future parents helps the family to make a more balanced and correct decision on further pregnancy tactics. In cases of cleft palate, a new visualization diagnos-

tic criterion has been defined — tongue bifurcation. MRI of the fetal head is not an effective and affordable method for the diagnosis of facial clefts, which can be widely used in practice.

**Conclusion:** It is advisable and necessary to conduct an obligatory study of the karyotype in fetuses with crevices identified during imaging examination at any gestational age. As a new diagnostic criterion for cleft palate, detected by B-mode ultrasound, tongue bifurcation can be used. The utilization of the EN method in combination with the developed coloristic criteria for RHN and RN increases their prenatal detection in general population by 9.9 %. At the same time, the detectability of all types of crevices increases by 8.5 %. In order to objectify the explanations about the essence of revealed defects of the face and structures of the oral cavity, it is necessary to demonstrate a three-dimensional sonogram of the fetal face obtained during three-dimensional B-mode reconstruction to its future parents. MRI of the fetal head cannot be recommended as an effective and affordable method for diagnosing facial clefts due to the impossibility to obtain a satisfactory image in most cases.

**Key words:** prenatal diagnosis, congenital malformations, cleft lip and palate.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a database, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** author declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Chukanov AN. Improving the efficiency of prenatal diagnosis of cleft lip and palate. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):36–42. (In Russ.)

## Введение

Расщелины губы и нёба (РГН) характеризуются сравнительно большой распространенностью, которая варьируется в зависимости от этнической принадлежности. Общая распространенность РГН составляет 9,9 на 10 тыс. новорожденных. При этом частота распространения расщелин губы (РГ) составляет 3,3 на 10 тыс. новорожденных, а расщелин одновременно губы и нёба — 6,6 на 10 тыс. новорожденных. В 77 % случаев РГН являются изолированными, в 16 % — имеют сочетанные аномалии развития и в 7,3 % случаев являются частью различных синдромов [1].

Точность выявления РГН за последние годы повысилась. Так, М. Hanikeri и соавт. сообщают об увеличении выявляемости РГН за период 1996–2003 гг. на 22,2 % при невозможности диагностирования до 15 недель гестации. D. Bister и соавт., говоря о высокой специфичности пренатального ультразвукового исследования, составляющей для РГН 93 %, отмечают, что чувствительность традиционного ультразвукового исследования для обнаружения всех типов РГН, в том числе изолированных расщелин нёба (РН) и изолированных расщелин одновременно губы и нёба составляет только 65 % [2]. В более поздних исследованиях W. Maarse и соавт. [3] установлено, что чувствительность трансабдоминального двухмерного УЗИ во втором триместре при выявлении расщелин в популяциях высокого и низкого рисков варьирует от 9 до 100 %

для РГН и от 0 до 22 % — для РН, находясь в пределах 0–73 % для всех типов РГН.

Чувствительность метода трехмерного ультразвукового исследования при использовании его для обследования плодов у беременных женщин с высоким риском составила 100 % для расщелин губы, 86–90 % — для РГН и 0–79 % — для расщелин нёба. Трехмерное ультразвуковое исследование может улучшить визуализацию лица плода и, следовательно, улучшить диагностирование РГН, особенно если оно проводится прицельно в случаях подозрений на их наличие, возникших в ходе скринингового двухмерного УЗИ беременной [4–8]. Опираясь на наш опыт, можно сказать, что трехмерное УЗИ может быть клинически полезным для визуализации нёба плода особенно в тех случаях, когда возможности использования двухмерного ультразвука в В-режиме ограничены из-за акустического затенения. Это же подтверждают и многочисленные иные исследователи [4, 9, 10]. Выявляемость РГН может быть повышена посредством применения трехмерного ультразвука в режиме поверхностной реконструкции изображения [11–12]. Однако при практическом применении трехмерного ультразвука мы сталкивались с физическими ограничениями использования данного метода, обусловленными проявлением артефактов, характерных и для двухмерных УЗИ. Так, затенение от окружающих костных структур и языка плода может ограничить возможность определения степени расширения расщелины к заднему нёбу, что в значительной мере снизит диагности-

ческие возможности. На это указывают также зарубежные коллеги.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с успехом в некоторых случаях может использоваться для верификации диагноза у беременных пациенток, у которых в ходе ультразвукового обследования плодов выявлены подозрения на наличие РГН. Метод МРТ при выявлении РГН характеризуется высокой положительной прогностической ценностью (96 %) и высокой отрицательной прогностической ценностью (80 %) результатов [13]. Все вышеотмеченное указывает на крайнюю актуальность проработки вопросов повышения чувствительности и специфичности диагностики РГН различных типов в Республике Беларусь путем определения наиболее эффективных диагностических методов, применение которых возможно в большинстве специализированных учреждений службы родовспоможения нашей страны.

### **Цель исследования**

Определить наиболее эффективный и доступный метод, позволяющий диагностировать различные типы РГН у плода, применение которого возможно в большинстве специализированных учреждений службы родовспоможения.

### **Материалы и методы**

В ходе описываемого исследования нами изучалось выявление РГН у плода при помощи метода ультразвуковой диагностики у беременных г. Минска, направленных для проведения ультразвукового скринингового обследования плода в Межрайонный ресурсный центр пренатальной диагностики учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница». Ультразвуковое скрининговое обследование плода проводилось в сроках с 18-й недели гестации в В-режиме по протоколу обследования, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

При выявлении в ходе скринингового ультразвукового двумерного исследования в В-режиме признаков, предполагающих наличие у плода РГН, проводились дополнительные детальные исследования орорифиальной области плода в режиме двумерной и трехмерной сонографии, а также в режиме эластографии. В некоторых случаях проводилась МРТ головы плода. С целью определения сочетанных аномалий хромосомной природы у плодов с выявленной РГН оценивались результаты проведенного

кариотипирования и консультации клинического генетика, полученные из Белорусского регистра врожденных пороков развития. Для определения чувствительности использованных методов ультразвукового обследования плода при выявлении РГН нами также использовалась информация из вышеозначенного регистра о соответствующих пороках развития, выявленных антенатально и постнатально, впоследствии подтвержденных либо не подтвержденных.

### **Результаты и обсуждение**

В течение 2013–2018 годов в исследуемой популяции были идентифицированы 59 плодов (живорожденные и прерванные беременности) с подтвержденными РГН различных типов. Распределение типов расщелин в обследованной общей популяции составило 13,6 % (8/59) расщелин губы, 67,8 % (40/59) расщелин губы с расщелиной нёба, 18,6 % (11/59) расщелин нёба. Изолированные РГН составили 81,4 % (48/59) случаев, сочетанные РГН — 18,6 % (11/59) случаев.

Средний гестационный возраст плода при выявлении РГН составлял 20 недель беременности (диапазон 16–35 недель). Сонографический диагноз учитывался в момент его первоначального выставления. Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов «Excel», «Statistica», «Biostat».

Были выявлены пренатально 53 случая РГН (53/59), что составило 89,8 % (таблица 1). 6 случаев РГН не были выявлены пренатально: 4 случая срединной расщелины нёба (в том числе 1 случай у плода из двойни), 1 случай расщелины губы у 1 плода из двойни, 1 случай односторонней расщелины нёба/

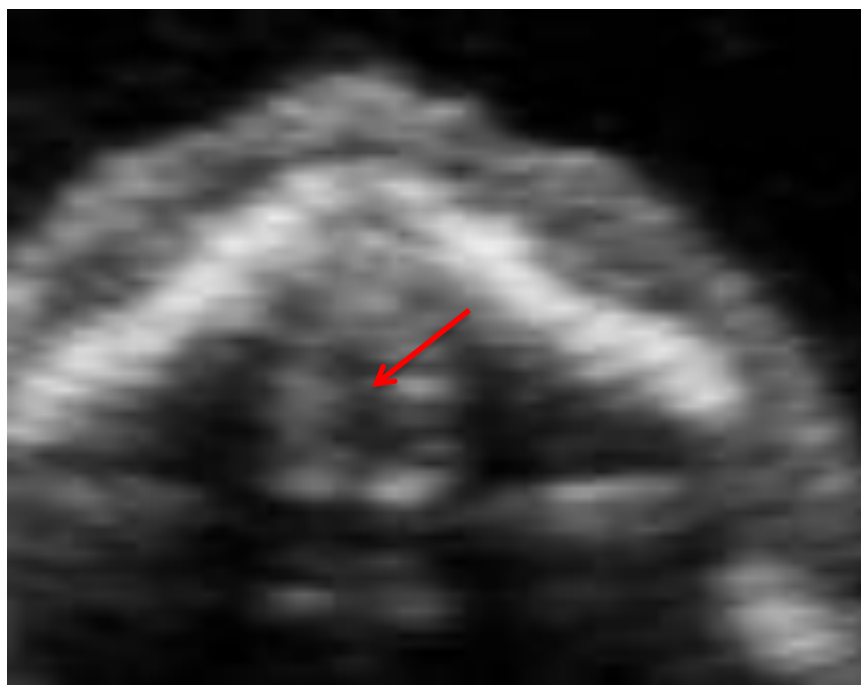
Из 59 плодов с РГН 11 (18,6 %) имели сочетанные аномалии, наибольшее число которых наблюдалось при односторонней РГН — 45,5 % (5/11), а наименьшее — при двусторонней РГН и односторонней расщелине нёба — 9,1 % (1/11) и 18,2 % (2/11) соответственно. В случаях расщелины нёба нами был определен новый диагностический критерий — раздвоение язычка. Подвергнув анализу причины низкой чувствительности в выявлении РГН общепринятого метода двумерного ультразвукового исследования в В-режиме, а также в режиме трехмерного ультразвукового исследования, мы выдвинули предположение, что наиболее вероятным объяснением этому являются некоторые характеристические особенности строения обследуемого пато-

логически изменённого участка лицевого черепа плода в зоне его дефекта. Области швов, по которым соединяются структурные части лицевого черепа, в пренатальном периоде являясь менее оссифициро-

ванными, чем костные структуры, даже при отсутствии дефектов визуализируются часто как гипозоногенные области, что делает их практически неотличимыми от расщелин (рисунок 1).

Таблица 1 — Распределение всех типов РГН в исследованной общей популяции, отражающее эффективность ультразвукового обследования плода

Тип расщелины	Изолированные РГН			Сочетанные РГН		
	число случаев (%)	выявлены пренатально до 22 недели	прерваны по мед. показаниям	число случаев (%)	выявлены пренатально до 22 недели	прерваны по мед. показаниям
<b>Расщелина губы</b>	<b>8 (100 %)</b>	<b>7</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>	<b>—</b>
Расщелина губы односторонняя	7 (87,5 %)	6	—	—	—	—
Расщелина губы двусторонняя	1 (12,5 %)	1	—	—	—	—
<b>Расщелина нёба и губы</b>	<b>34 (85 %)</b>	<b>31</b>	<b>18</b>	<b>6 (15 %)</b>	<b>6</b>	<b>6</b>
Расщелина нёба и губы односторонняя	27 (84,4 %)	24	11	5 (15,6 %)	5	5
Расщелина нёба и губы двусторонняя	7 (87,5 %)	7	7	1 (12,5 %)	1	1
<b>Расщелина нёба</b>	<b>6 (54,5 %)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>5 (45,5 %)</b>	<b>4</b>	<b>1</b>
Расщелина нёба односторонняя	2 (50 %)	1	1	2 (50 %)	1	—
Расщелина нёба срединная	4 (57,1 %)	—	—	3 (42,9 %)	3	1
<b>Всего</b>	<b>48/59 (81,4 %)</b>	<b>38</b>	<b>19</b>	<b>11/59 (18,6 %)</b>	<b>10</b>	<b>7</b>



**Рисунок 1 — Сонограмма области нёба плода в сроке гестации 21 неделя в норме. По срединной линии визуализируется гипозоногенная область соединения (шва) структурных элементов твердого нёба (стрелка), по краям которой имеются зоны артефактного затемнения, ограничивающие визуализацию и, соответственно, диагностирование РГН**

Также, как показали наши исследования, в случаях, когда размеры расщелины

по ширине во фронтальной плоскости очень малы, визуализировать анэхогенный

дефектный участок отсутствующего костного фрагмента из-за появления краевых артефактов рефлексии, порождаемых близкорасположенными краями дефектных костных фрагментов, при помощи вышеозначенных общепринятых методов УЗИ практически невозможно. В данных случаях экзогенность таких патологических участков не отличается от экзогенности отграничивающих их неизменных костных структур, что делает невозможной постановку диагноза РГН у плода [14].

С учетом того, что часть РГН в силу описанных причин остается вне досягаемости базового метода ультразвукового исследования (различные варианты исследования в В-режиме), нами был разработан новый метод диагностики РГН, основанный на иных принципах визуализации. Он отличается тем, что исследование области нёба плода проводится в режиме ультразвуковой эластографии, в ходе которой диагностирование РГН производится при выявлении новых «колористических» диагностических критериев — окрашивании визуализируемых участков исследуемых структур в разные цвета.

Нами получен патент на изобретение Республики Беларусь (№ 20114, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РБ 10.02.2016 г.) [15]. С целью возможности широкого внедрения данного метода в практическую деятельность в учреждениях здравоохранения страны нами разработана и в установленном порядке утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь соответствующая инструкция по применению данного метода.

Дополнительная оценка целостности нёба плода при помощи нового разработанного метода была проведена нами во всех случаях выявления РГН, РН, РГ общепринятым методом (41 случай). В 26 % случаев диагностирования РГН и РН диагноз основывался только на результатах использования нового метода ЭН, подтвержденных впоследствии сведениями о наличии у новорождённого соответствующих ВПР из упоминавшихся уже баз данных о зарегистрированных аномалиях у плодов и детей первого года жизни.

Нами установлено значительное превосходство в выявлении всех типов расщелин губы и неба метода ЭН по сравнению с общепринятым методом исследования в В-режиме: чувствительность при диагностировании всех типов расщелин, соответственно, 89,8 и 81,3 % (прирост эффективности — 8,5 %), чувствительность при диагностиро-

вании РН и РГН, соответственно, 90,2 и 80,3 % (прирост эффективности — 9,9 %).

Для оценки возможного применения в качестве диагностического метода магнитно-резонансной томографии нами были проведены соответствующие исследования у 30 плодов, включающие в том числе МРТ головы. В ходе этого нами только в 4 случаях было получено изображение структур лицевого черепа удовлетворительного качества, позволяющего оценить особенности процесса развития исследуемых структур. Причиной низкого качества изображений в остальных случаях явилась подвижность плода и появление связанных с этим артефактов.

Нами отмечено также, что демонстрация будущим родителям привычного изображения лица плода, полученного при проведении трехмерной реконструкции в В-режиме, значительно упрощает пояснения сущности выявленных аномалий лица, что способствует принятию семьей более взвешенного и правильного решения по дальнейшей тактике в отношении беременности.

### **Заключение**

Целесообразным и необходимым является обязательное исследование кариотипа у плодов с расщелинами, выявленными в ходе визуализирующего исследования в любом сроке гестации.

После проведения скринингового УЗИ плода и установления предварительного диагноза расщелины губы и нёба или расщелины губы общепринятым методом двухмерного исследования в В-режиме с целью подтверждения/опровержения подозрений на их наличие необходимо проведение прицельного обследования области нёба плода в режиме ультразвуковой эластографии.

В качестве нового диагностического критерия расщелин нёба, выявляемых при ультразвуковом исследовании в В-режиме, можно использовать раздвоение язычка.

Использование метода ЭН в сочетании с разработанными колористическими критериями РГН и РН повышает пренатальную выявляемость их в общей популяции на 9,9 %. При этом выявляемость всех типов расщелин повышается на 8,5 %.

Для объективизации пояснений о сущности выявленного дефекта лица и структур ротовой полости необходима демонстрация будущим родителям трёхмерной сонограммы лица плода, полученного при проведении трехмерной реконструкции в В-режиме.

МРТ головы плода не может быть рекомендовано в качестве эффективного и до-



ступного метода диагностики расщелин лица в силу невозможности получения в большинстве случаев удовлетворительного изображения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Mastroiacovo P, Maraschini A, Leoncini E, Mossey P, Bower C, Castilla EE, Feldkamp ML, et al. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48:66-81.
- Bister D, Set P, Cash C, Coleman N, Fanshawe T. Incidence of facial clefts in Cambridge, United Kingdom. *Eur J Orthod.* 2011;33:372-6.
- Maarse W, Bergé SJ, Pistorius L, vanBarneveld T, Kon M, Breugem C, Mink vanMolen AB. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleftlip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:495-02.
- Martínez-Ten P, Perez-Pedregosa J, Santacruz B, Adiego B, Barron E, Sepulveda W. Three-dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: 'reverse face', 'flipped face' or 'oblique face'-which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:399-406.
- Campbell S, Lees C, Moscoso G, Halls P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D 'reverse face' view. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:12-8.
- Faure JM, Captier G, Bäumlér M, Boulot P. Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:159-65.
- Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:166-9.
- Sepulveda W, Wong AE, Martínez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:7-13.
- Tonni G, Centini G, Rosignoli L. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: Can 3- and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:420-6.
- Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three-dimensional extended imaging. *Prenat Diagn.* 2007;27:722-9.
- Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Hodges AN, Comstock CH. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:299-01.
- Johnson DD, Pretorius DM, Budorick NE, Jones NE, Jones MC, Lou KV, James GM, et al. Fetal lip and primary palate; three-dimensional ultrasound. *Radiology.* 2000;217:236-9.
- Descamps MJ, Golding SJ, Sibley J, McIntyre A, Alvey C, Goodacre T. MRI for definitive in utero diagnosis of cleft palate: a useful adjunct to antenatal care? *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47:578-85.
- Чужанов АН. Комплексный подход к диагностике врожденных пороков развития центральной нервной системы и лицевых дисморфий плода. Минск, РБ: БелМАПО; 2016. 50 с.
- Афіцыйны бюлетэнь: Нацыянальны цэнтр інтэлектуальнай сабствэннасти. Вынаходствы карысных мадэлі прамысловыя ўзоры тапалогіі інтэгральных мікрасхем. 2016;3(110). 65 с.

рысных мадэлі прамысловыя ўзоры тапалогіі інтэгральных мікрасхем. 2016;3(110). 65 с.

#### REFERENCES

- Mastroiacovo P, Maraschini A, Leoncini E, Mossey P, Bower C, Castilla EE, Feldkamp ML, et al. Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *Cleft Palate Craniofac J.* 2011;48:66-81.
- Bister D, Set P, Cash C, Coleman N, Fanshawe T. Incidence of facial clefts in Cambridge, United Kingdom. *Eur J Orthod.* 2011;33:372-6.
- Maarse W, Bergé SJ, Pistorius L, van Barneveld T, Kon M, Breugem C, Mink van der Molen AB. Diagnostic accuracy of transabdominal ultrasound in detecting prenatal cleft lip and palate: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:495-502.
- Martínez-Ten P, Perez-Pedregosa J, Santacruz B, Adiego B, Barron E, Sepulveda W. Three-dimensional ultrasound diagnosis of cleft palate: 'reverse face', 'flipped face' or 'oblique face'-which method is best? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:399-406.
- Campbell S, Lees C, Moscoso G, Halls P. Ultrasound antenatal diagnosis of cleft palate by a new technique: the 3D 'reverse face' view. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:12-8.
- Faure JM, Captier G, Bäumlér M, Boulot P. Sonographic assessment of normal fetal palate using three-dimensional imaging: a new technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:159-65.
- Pilu G, Segata M. A novel technique for visualization of the normal and cleft fetal secondary palate: angled insonation and three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:166-9.
- Sepulveda W, Wong AE, Martínez-Ten P, Perez-Pedregosa J. Retronasal triangle: a sonographic landmark for the screening of cleft palate in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:7-13.
- Tonni G, Centini G, Rosignoli L. Prenatal screening for fetal face and clefting in a prospective study on low-risk population: Can 3- and 4-dimensional ultrasound enhance visualization and detection rate? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100:420-6.
- Wang LM, Leung KY, Tang M. Prenatal evaluation of facial clefts by three-dimensional extended imaging. *Prenat Diagn.* 2007;27:722-9.
- Lee W, Kirk JS, Shaheen KW, Hodges AN, Comstock CH. Fetal cleft lip and palate detection by three-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16:299-301.
- Johnson DD, Pretorius DM, Budorick NE, Jones NE, Jones MC, Lou KV, James GM, et al. Fetal lip and primary palate; three-dimensional ultrasound. *Radiology.* 2000;217:236-9.
- Descamps MJ, Golding SJ, Sibley J, McIntyre A, Alvey C, Goodacre T. MRI for definitive in utero diagnosis of cleft palate: a useful adjunct to antenatal care? *Cleft Palate Craniofac J.* 2010;47:578-85.
- CHужанов АН. Комплексный подход к диагностике врожденных пороков развития центральной нервной системы и лицевых дисморфий плода. Минск, РБ: БелМАПО; 2016. 50 p. (in Russ.)
- Aficyjny byuleten': Nacional'nyj centr intelektual'noj sobstvennosti. Vynahodstvy karysnyya madeli pramyslovyya žory tapalogii integral'nyh mikraskhem. 2016;3(110). 65 p. (in Russ.)

Поступила 27.05.2020

Received 27.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

Чуканов Алексей Николаевич — к.м.н., доцент, декан факультета общественного здоровья и здравоохранения, доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: a.chukanov@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-5563-1788>

**Автор, ответственный за переписку:**

Чуканов Алексей Николаевич — e-mail: a.chukanov@tut.by

**Information about authors:**

Alexei N. Chukanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Faculty of Public Health and Healthcare, Associate Professor at the Department of Ultrasound Diagnosis of the SEE «Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education»; e-mail: a.chukanov@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-5563-1788>

**Corresponding author:**

Alexei N. Chukanov — e-mail: a.chukanov@tut.by

## УДК 618.33-07:616.61-007.21 СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДОРОДОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДВУСТОРОННЕЙ АГЕНЕЗИИ ПОЧЕК У ПЛОДА

© А. Н. ЧУКАНОВ

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить наиболее удобный для применения в ходе ультразвуковых скрининговых обследований беременных метод диагностики двусторонней агенезии почек (ДАП) у плода.

**Материал и методы.** В исследование были включены результаты ультразвукового обследования 50 плодов, у которых изначально с использованием общепринятого метода ультразвукового исследования был установлен предположительный дородовой диагноз ДАП, проанализированы сонографические характеристики и особенности визуализации структур мочевыделительной системы плода.

**Результаты.** Определены показатели чувствительности базовых методов диагностирования ДАП у плода (87,5 %), специфичности (93 %) и общей точности (92,2 %); разработан метод дородовой диагностики двусторонней агенезии почек у плода, заключающийся в оценке возможности ультразвуковой визуализации мочевого пузыря плода после введения лекарственного средства для форсированного диуреза (АСФД) беременной пациентке, что позволило повысить чувствительность и специфичность метода до 100 %.

**Заключение.** Разработанный метод дородовой диагностики ДАП у плода, заключающийся в оценке возможности ультразвуковой визуализации мочевого пузыря плода после введения АСФД беременной пациентке, повышает качество диагностики врожденных пороков развития почек плода и минимизирует необоснованную психоэмоциональную нагрузку у беременной пациентки, возникающую вследствие установления ложноположительного диагноза, при котором принципиально рассматривается вопрос целесообразности протонгации ее беременности.

**Ключевые слова:** пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, двусторонняя агенезия почек.

**Вклад авторов:** Чуканов А.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Чуканов АН. Совершенствование дородовой диагностики двусторонней агенезии почек у плода. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):43–48

## IMPROVEMENT OF PRENATAL DIAGNOSIS OF BILATERAL RENAL AGENESIS IN A FETUS

© ALEXEI N. CHUKANOV

Belarusian Medical Academy for Post-Graduate Education, Minsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to identify the most practical method for diagnosing bilateral renal agenesis in a fetus during prenatal ultrasound screening.

**Material and methods.** The study included the results of ultrasound screening of 50 fetuses, which initially, were presumptively diagnosed with bilateral renal agenesis using the generally accepted method of ultrasound screening. The sonographic characteristics and visualization features of the structures of the urinary system of the fetuses were analyzed.

**Results.** The sensitivity indices of the basic methods for diagnosing bilateral renal agenesis in a fetus (87.5 %), specificity (93 %) and general accuracy (92.2 %) have been determined; a method for prenatal diagnosis of bilateral renal agenesis in a fetus has been developed, which consists in assessing the possibility of ultrasound imaging of the fetal bladder after an administration of furosemide to the pregnant patient, which has increased the sensitivity and specificity of the method up to 100 %.

**Conclusion.** The developed method of prenatal diagnosis of bilateral renal agenesis in a fetus, which consists in assessing the possibility of ultrasound imaging of the fetal urinary bladder after an administration of furosemide to the pregnant patient, improves the quality of the diagnosis of congenital malformations of the fetal kidneys and minimizes unreasonable psychoemotional stress in the pregnant patient resulting from the false positive diagnosis, which is a fundamental question for appropriateness of prolongation of her pregnancy.

**Key words:** prenatal diagnosis, congenital malformations, bilateral renal agenesis.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a database, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Chukanov AN. Improvement of prenatal diagnosis of bilateral renal agenesis in a fetus. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):43–48. (In Russ.)

### Введение

Врожденные пороки мочевыделительной системы относятся к наиболее частым аномалиям, составляя 35–40 % от пороков всех органов и систем. Двусторонняя агенезия почек (ДАП) встречается с частотой 3–3,5 на 10 тыс. новорожденных [1]. Агенезия почек является результатом либо недостаточного развития уретрального зачатка, либо результатом нарушения индуцирования им мезенхимы метанефроса с последующим апоптозом [2]. ДАП, представляющая собой полное отсутствие почечных структур обеих почек, может сочетаться с одно- или двусторонним отсутствием мочеточников и мочевого пузыря.

Ведущими методами пренатального диагностирования ДАП в настоящее время являются ультразвуковое исследование в В-режиме, режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК), исследование методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3–5]. В настоящее время стандартной мировой практикой является диагностирование врожденных аномалий почек в ходе исследования анатомии плода во втором триместре беременности [6, 7]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является доступным, практически безопасным для плода и матери, оно относительно недорого, позволяет в реальном времени получать интересующее изображение. И хотя некоторые зарубежные исследователи сообщают о возможностях визуализации почек в ходе УЗИ в 80 % случаев в 11 недель гестации и в 92 % случаев в 13 недель гестации [6, 7], в нашей практике сроки наиболее ранней пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии почек находились в интервале 13–17 недель беременности.

Общими проявлениями ДАП являются полное отсутствие обеих почек плода, олигогидрамнион и фетальные нарушения, описываемые как последовательность Поттера и включающие широко расставленные глаза, деформированный нос, скошенный

подбородок и аномально низко расположенные уши, а также легочную гипоплазию.

При возникновении в ходе скринингового ультразвукового обследования плода подозрения на наличие у него ДАП необходимо детальное изучение фетальной анатомии для выявления иных почечных аномалий, исключения сочетанных пороков развития, оценки структуры мочевыделительного тракта [10], а также оценка объема амниотической жидкости для последующего мониторинга. Однако, как показали наши предшествующие исследования, затрагивающие в том числе данную проблему, выявление всех описываемых различными исследователями признаков в ходе рутинного исследования общепринятыми методами не всегда представляется возможным. С одной стороны, это связано с непостоянством встречаемости всех изменений из описанного спектра, а с другой — с различной степенью выраженностью их проявлений в каждом конкретном случае ДАП и, как следствие, ограниченной возможностью диагностирования их ныне применяемыми технологиями.

Таким образом, тема повышения чувствительности и специфичности диагностики ДАП путем разработки более эффективных методов, удобных для применения в большинстве специализированных учреждений службы родовспоможения, является очень актуальной.

### Цель исследования

Определить наиболее удобный для применения в ходе ультразвуковых скрининговых обследований беременных метод диагностики ДАП у плода.

### Материал и методы

Проведен детальный анализ 50 случаев, при которых у плода изначально посредством общепринятой методики УЗИ

(В-режим и цветное доплеровское картирование) был установлен предположительный дородовой диагноз ДАП. Ультразвуковое скрининговое обследование плода проводилось в Межрайонном ресурсном центре пренатальной диагностики УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска в период 2014-2018 гг.

Сроки гестации, в которых проводилось УЗИ плода, составляли 15–21 неделю. УЗИ выполнялось по протоколу обследования, утвержденному приказом МЗ Республики Беларусь от 30.01.2012 г. При выявлении в ходе скринингового УЗИ в В-режиме признаков, предполагающих наличие у плода ДАП, проводилось дополнительное исследование в режиме ЦДК.

С целью определения сочетанных аномалий хромосомной природы у плодов с выявленной ДАП проводилась оценка ретроспективных результатов кариотипирования, полученных из Белорусского регистра врожденных пороков развития. Для определения чувствительности и специфичности использованных методов диагностирования ДАП у плода нами также использовалась информация из вышеуказанного регистра о соответствующих пороках развития, выявленных антенатально и постнатально, впоследствии клинически подтвержденных либо не подтвержденных.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов «Excel», «Statistica», «Biostat».

### **Результаты и обсуждение**

До родов были выявлены 7 случаев ДАП, что составило 100 % (7/7). Средний гестационный возраст плода при выявлении ДАП составил 18 недель (диапазон 15 недель 3 дня — 21 неделя). У 7 плодов с ДАП в 1 случае из 7 (14,3 %) имелись сочетанные аномалии (синдром Поттера), в 5 случаях из 7 (71,4 %) — изменения фетальной анатомии (кардиомегалия, гипертрофия миокарда левого желудочка, гидроперикард), которые были расценены как вторичные (диагностированы пренатально в 100 % случаев). В 1 случае у плода с ДАП было выявлено стойкое нарушение сердечного ритма в виде брадикардии.

Согласно проанализированным сведениям из упоминавшегося Белорусского регистра врожденных пороков развития, у плодов с диагностированной нами ДАП хромосомные аномалии отсутствовали. В 1 случае из 7 (14,3 %) у плода выявлен дополни-

тельный ультразвуковой маркер хромосомных аномалий — гиперэхогенный кишечник. В 100 % случаев выявлено патологическое уменьшение количества околоплодных вод различной степени выраженности — от олигогидрамниона (6 случаев (85,7 %)) до ангидрамниона (1 случай (14,3 %)). В 1 случае (14,3 %) отмечена симметричная форма задержки внутриутробного развития плода 1-й степени.

В 85,7 % случаев (6/7) беременность была прервана по медицинским показаниям в сроке до 22 недель. В 1 случае (14,3 %) у пациентки, отказавшейся от прерывания беременности по медицинским показаниям, имела место неразвивающаяся беременность, завершившаяся в 19–20 недель.

В свое время с целью решения задачи повышения эффективности метода дородового выявления ДАП нами были определены наиболее постоянные и, следовательно, диагностически более полезные УЗИ-критерии ДАП у плода. Они составили триаду признаков, сочетающую невозможность получения ультразвукового изображения структур почек в обычном месте и в местах возможной эктопической локализации, отсутствие изображения мочевого пузыря, а также маловодие различной степени выраженности. При этом наиболее ранним выявляемым ультразвуковым диагностическим критерием ДАП определена невозможность получения изображения мочевого пузыря плода в сроке гестации после 13-й недели беременности. К более поздним признакам относится маловодие, проявляющееся после 16–18-й недели гестации.

Исходя из крайней практической значимости информации, считаем необходимым отметить, что ангидрамнион, являющийся критически важным диагностическим критерием ДАП для исследований во втором триместре, практически невозможно обнаружить до 16–17 недель беременности. Это объясняется особенностями фетальной физиологии, а именно тем фактом, что выработка плодом мочи, начинающаяся в интервале 8–10 недели беременности, в сроки до 16–17 недели беременности крайне незначительно влияет на общий объем околоплодных вод [3]. До достижения указанного гестационного возраста амниотическая жидкость в основном секреторируется плацентой, плодными оболочками и кожей [6, 7].

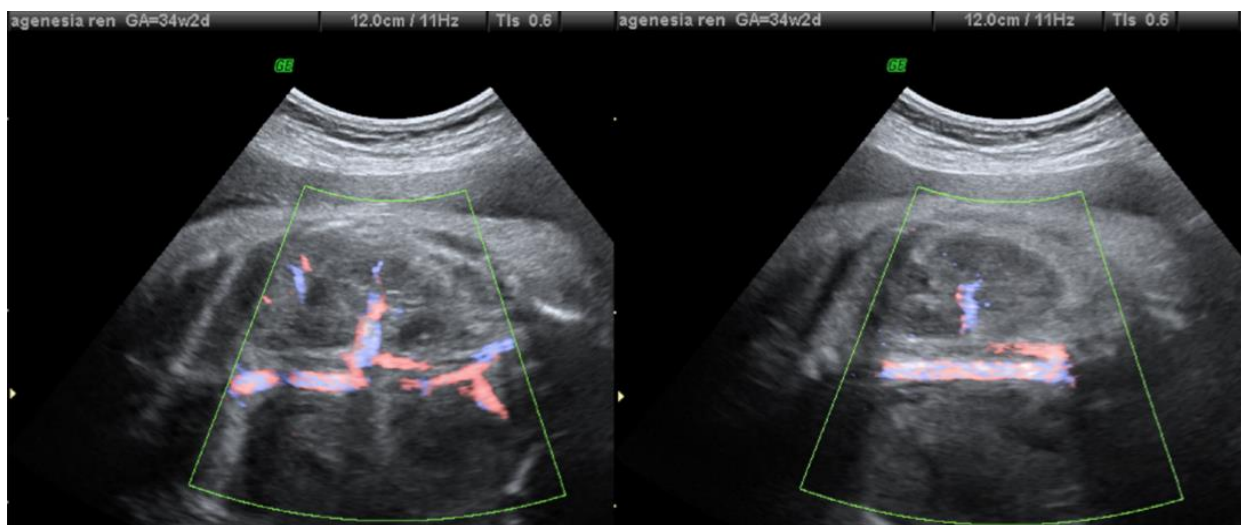
Однако с другой стороны, при идентификации указанного важного диагностического критерия ДАП, которым является ангидрамнион, визуализация структур мо-

чевыделительной системы плода значительно ухудшается, что делает затруднительным диагностирование и других, сочетанных аномалий плода. Этот факт подтверждается и зарубежными исследователями [7].

Как показал наш практический опыт, диагностика ДАП у плода не является легкой задачей. Обозначим несколько причин этого. Во-первых, эхогенность почек плода на ранних сроках гестационного развития не отличается от эхогенности соседних структур, что затрудняет их дифференциацию. Во-вторых, УЗИ отличается выраженной оператор-зависимостью, что может привести к вариантности оценок результатов обследования. В-третьих, получаемое и оцениваемое врачом-диагностом ультразвуковое изображение характеризуется ограниченным полем зрения, ограниченным акустическим контрастом мягких тканей, зависимостью интенсивности и насыщенности картины от степени ослабления ультразвуковой волны жировой тканью, наличием зон затенения от костных структур скелета плода, зон ревербераци-

онных артефактов, что отмечено не только нами, но и большинством исследователей [3, 7, 10]. По данным литературных источников, чувствительность системного ультразвукового обследования плода при диагностировании ДАП в сроке от 18 до 22 недель составила 83,7 % в серии случаев с постнатально подтвержденным диагнозом. Что касается МРТ, то его применение для диагностирования ДАП не является более значимым. Так, Behairy и соавт. сообщили, что МРТ не характеризуется значительными преимуществами по сравнению с УЗИ при диагностировании ДАП [4].

При диагностировании ДАП необходимо дифференцировать ее от выраженной гипоплазии почек, при которой может отмечаться маловодие и не визуализироваться мочевого пузыря. Также УЗИ-критерием ДАП является отсутствие в режиме ЦДК изображения почечных артерий и вен, которые в случае гипоплазии почек отчетливо визуализируются при продольном сканировании туловища плода как крупные сосуды, соединяющиеся с брюшной аортой и нижней полой веной плода (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Цветовое доплеровское картирование во фронтальной плоскости области брюшной аорты и нижней полой вены плода в месте отхождения/впадения почечных сосудов (отсутствие изображения почечных сосудов достоверно свидетельствует об агенезии правой почки)**

ДАП относится к летальным порокам, новорожденные с агенезией обеих почек рождаются мертвыми или умирают в первые дни после рождения. Поэтому своевременное выявление ДАП, под которым мы подразумеваем диагностирование ее в сроке до 22 недель беременности, является критично необходимым, так как обнаружение у плода данного летального порока является показанием к прерыванию бере-

менности по медицинским показаниям. При ДАП также высок риск невынашивания, в том числе преждевременных родов и мертворождения, обусловленного внутриутробной гибелью плода. Как уже отмечалось, в нашем исследовании беременность, от прерывания которой по медицинским показаниям пациентка отказалась, несколько позже самопроизвольно прервалась (в сроке 19–20 недель).

Проведенный нами в ходе описываемого исследования детальный анализ 50 случаев, при которых у плода изначально был установлен предположительный дородовой диагноз ДАП, показал следующее. Отмечены 50 случаев невозможности идентификации одновременно обеих почек при обследовании тазовой области плода в В-режиме. Из них в 36 случаях из 50 (72 %) в режиме ЦДК были получены изображения магистральных почечных сосудов (почечная артерия, почечная вена), позволяющие идентифицировать обе почки плода. В 2 случаях из 50 (4 %) «диагностически значимого» паттерна указанных сосудов в режиме ЦДК получено не было, и в 12 случаях из 50 (24 %) результат такой визуализации оценен как неоднозначный, что не позволило сделать определенный вывод о наличии у плода обеих почек.

При этом у 31 плода (62 %) из 50 обследованных по общепринятой методике в ходе первой попытки не были идентифицированы обе почки, однако было получено изображение анатомической структуры, подобной мочевому пузырю. Соответственно у 19 плодов из 50 (38 %), у которых при УЗИ обе почки не были идентифицированы, при первой попытке исследования в В-режиме мочевой пузырь не был обнаружен. Число случаев невозможности визуализации мочевого пузыря плода при повторном УЗИ малого таза плода через 20–40 минут составило 14 случаев из 50 (28 %). Число случаев невозможности визуализации мочевого пузыря плода в ходе третьей попытки УЗИ через 1 сутки составило 10 случаев из 50 (20 %).

Таким образом, при подозрении на ВПР мочевыделительной системы плода в ходе ультразвукового обследования в сроках, критичных для установления диагноза летальных ВПР, общепринятым методом не удалось достоверно визуализировать обе почки и мочевой пузырь плода в 10 случаях. Это явилось причиной установления во всех данных случаях вероятного пренатального диагноза: «Двусторонняя агенезия почек плода».

С целью повышения точности своевременного диагностирования данного летального порока во всех вышеобозначенных 10 случаях нами был использован новый разработанный метод, подтверждающий отсутствие у плода почечной ткани, в том числе дистопированной. Сущность метода заключается в проведении УЗИ мочевого пузыря плода в В-режиме после введения беременной пациентке лекарственного средства для форсированного диуреза

(АСФД), которое приводит к диуретическому эффекту у плода, характеризующемуся значительной выраженностью.

Нами применялся раствор фуросемида в дозе 20 мг (2 мл), который вводился внутривенно в течение 1 минуты. После его введения диуретический эффект проявлялся через 5–10 минут, пик — через 30 минут, продолжительность — 2 часа. Вырабатываемая почками плода в этот период моча ускоренно заполняет фетальный мочевой пузырь, что делает возможным через 10–15 минут его визуализацию ультразвуковым методом. В случае ДАП заполнения мочевого пузыря не происходит, и его при УЗИ визуализировать не удается.

В 7 из 10 случаев установленного общепринятым методом вероятного пренатального диагноза: «Двусторонняя агенезия почек плода» после введения беременной АСФД мочевой пузырь так и не был нами визуализирован. Это явилось причиной установления окончательного пренатального диагноза ДАП у плода, что впоследствии было также подтверждено сведениями из регистра ВПР. В 3 остальных случаях ультразвуковое изображение мочевого пузыря плода было получено, вследствие чего первоначальный вероятный диагноз ДАП у плода был отклонен.

Также при использовании нового метода было получено дополнительно ультразвуковое изображение истинного мочевого пузыря в случае нечетко визуализированных почек плода, при котором в области малого таза плода изначально визуализировалась структура, схожая с мочевым пузырем, но отличающаяся от него непривычной формой и предположительно являвшаяся частью дилатированной кишки плода.

Рассчитанная чувствительность базовых методов диагностирования ДАП у плода составила 87,5 %, специфичность — 93 %, общая точность — 92,2 %, а нового метода — 100 %.

### **Заключение**

Сложность дородового диагностирования ДАП общепринятым методом УЗИ обусловлена трудностью дифференциации почечной ткани от соседних структур в ранние сроки гестации, оператор-зависимостью метода, недостаточным качеством получаемого изображения особенно в случаях выраженного олигогидрамниона.

Разработанный метод дородовой диагностики ДАП у плода, заключающийся в оценке возможности ультразвуковой визуа-

лизации мочевого пузыря плода после введения ЛСФД беременной пациентке, повышает качество диагностики врожденных пороков развития почек плода и минимизирует необоснованную психоэмоциональную нагрузку у беременной пациентки, возникающую вследствие установления ложноположительного диагноза, при котором принципиально рассматривается вопрос целесообразности пролонгации ее беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, Hueppchen NA. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):413-15. doi: 10.1097/AOG.0000000000000339
2. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001
3. Bazeed MF, Al-Dumairy MA, Maher MA, Ghanem MAE, Raof MAE, Alic MAK. MRI as complementary tool added to ultrasound in the diagnosis of fetal renal abnormalities — any added value? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2013;44(2):391-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2013.02.008>
4. Behairy NH, Nagla LAS, Hanoun MF, El-Raof MA, Ali MAK. Diagnostic value of fetal MRI in evaluating fetal urinary anomalies. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46(2):521-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2014.11.015>
5. Said AH, El-Kattan E, Abdel-Hakeem AK, Saleem S. In utero MRI diagnosis of fetal malformations in oligohydramnios pregnancies. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2016;47(4):1733-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2016.06.004>
6. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(3):403-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.01.009>
7. Sgro M, Shah V, Barozzino T, Ibach K, Allen L, Chitayat D. False diagnosis of renal agenesis on fetal MRI. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):197-200. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.1739>
8. Plunk MR, Chapman T. The fundamentals of fetal MR imaging: part 1. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2014;43(6):331-46. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.05.014
9. Alamo L, Laswad T, Schnyder P, et al. Fetal MRI as complement to US in the diagnosis and characteri-

zation of anomalies of the genito-urinary tract. *Eur J Radiol.* 2010;76(2):258-64. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.06.030

10. Abdelazim IA, Belal MM. The role of magnetic resonance imaging in refining the diagnosis of suspected fetal renal anomalies. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(1):6-10. doi: 10.5152/jtgga.2013.02

#### REFERENCES

1. Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, Hueppchen NA. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2):413-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000000339
2. Rosenblum S, Pal A, Reidy K. Renal development in the fetus and premature infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(2):58-66. doi: 10.1016/j.siny.2017.01.001
3. Bazeed MF, Al-Dumairy MA, Maher MA, Ghanem MAE, Raof MAE, Alic MAK. MRI as complementary tool added to ultrasound in the diagnosis of fetal renal abnormalities — any added value? *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2013;44(2):391-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2013.02.008>
4. Behairy NH, Nagla LAS, Hanoun MF, El-Raof MA, Ali MAK. Diagnostic value of fetal MRI in evaluating fetal urinary anomalies. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2015;46(2):521-28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2014.11.015>
5. Said AH, El-Kattan E, Abdel-Hakeem AK, Saleem S. In utero MRI diagnosis of fetal malformations in oligohydramnios pregnancies. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2016;47(4):1733-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2016.06.004>
6. Dias T, Sairam S, Kumarasiri S. Ultrasound diagnosis of fetal renal abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(3):403-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.01.009>
7. Sgro M, Shah V, Barozzino T, Ibach K, Allen L, Chitayat D. False diagnosis of renal agenesis on fetal MRI. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(2):197-200. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.1739>
8. Plunk MR, Chapman T. The fundamentals of fetal MR imaging: part 1. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2014;43(6):331-46. doi: 10.1067/j.cpradiol.2014.05.014
9. Alamo L, Laswad T, Schnyder P, et al. Fetal MRI as complement to US in the diagnosis and characterization of anomalies of the genito-urinary tract. *Eur J Radiol.* 2010;76(2):258-64. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.06.030
10. Abdelazim IA, Belal MM. The role of magnetic resonance imaging in refining the diagnosis of suspected fetal renal anomalies. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(1):6-10. doi: 10.5152/jtgga.2013.02

Поступила 08.06.2020

Received 08.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Чуканов Алексей Николаевич — к.м.н., доцент, декан факультета общественного здоровья и здравоохранения, доцент кафедры ультразвуковой диагностики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: a.chukanov@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-5563-1788>

#### Автор, ответственный за переписку:

Чуканов Алексей Николаевич — e-mail: a.chukanov@tut.by

#### Information about authors:

Alexei N. Chukanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare of the SEE «Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education»; e-mail: a.chukanov@tut.by; <https://orcid.org/0000-0002-5563-1788>

#### Corresponding author:

Alexei N. Chukanov — e-mail: a.chukanov@tut.by



## УДК 616.61-008.64-08-091.5 ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА И ПАТОЛОГОАНАТОМА

© В. А. САВАРИНА, В. М. МИЦУРА, А. Г. СКУРАТОВ, Л. А. МАРТЕМЬЯНОВА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить результаты патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени, проанализировать частоту выставления диагноза «Гепаторенальный синдром» (ГРС) и его соответствие диагностическим критериям.

**Материал и методы.** Был проведен ретроспективный когортный анализ 130 заключений патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозами печени. Гепаторенальный синдром был установлен клинически и (или) патологоанатомически у 43,8 % пациентов. Проведен детальный анализ клинических данных и протоколов вскрытий 27 пациентов с циррозом печени на соответствие диагноза ГРС диагностическим критериям. Данные заносились и анализировались в MS Excel, 2010.

**Результаты.** Частота выставления диагноза «Гепаторенальный синдром» значительно превышает реальную встречаемость данной патологии; часто не соблюдаются диагностические критерии; гепаторенальный синдром не рассматривается как диагноз исключения; не указывается тип ГРС; для специалистов зачастую стоит знак равенства между терминами «гепаторенальный синдром» и «печеночно-почечная недостаточность».

**Заключение.** Для повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с циррозом печени необходимо более строгое следование клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», внесение в него уточняющих дополнений, повышение знаний специалистов в области диагностики гепаторенального синдрома.

**Ключевые слова:** цирроз печени, острое повреждение почек, гепаторенальный синдром, диагностические критерии.

**Вклад авторов:** Саварина В.А., Мицура В.М., Скуратов А.Г., Мартемьянова Л.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка теоретической части и критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** работа выполнена при поддержке грантов Президента Республики Беларусь в здравоохранении на 2019 год (В.М. Мицура, А.Г. Скуратов).

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Саварина ВА, Мицура ВМ, Скуратов АГ, Мартемьянова ЛА. Проблемы диагностики гепаторенального синдрома в практике клинициста и патологоанатома. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):49–55

## ISSUES OF THE DIAGNOSIS OF HEPATORENAL SYNDROME IN THE PRACTICE OF CLINICAL MEDICINE AND PATHOANATOMY

© VALERIA A. SAVARINA, VIKTOR M. MITSURA, ALEXANDER G. SKURATOV,  
LYUDMILA A. MARTEMYANOVA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the results of autopsies of patients with liver cirrhosis, to analyze the frequency of diagnosing «hepatorenal syndrome» (HRS) and its conformity with diagnostic criteria.

**Material and methods.** A retrospective cohort analysis of 130 autopsies of patients with liver cirrhosis was performed. HRS was detected clinically and/or pathologically in 43.8 % of the patients. Clinical data and autopsy protocols of 27 patients with liver cirrhosis were analyzed in detail for compliance of the diagnosis of HRS with diagnostic criteria. The data were recorded and analyzed in MS Excel 2010.

**Results.** The frequency of the diagnosis «hepatorenal syndrome» significantly exceeds the real prevalence of this pathology; its diagnostic criteria are often not followed; HRS is not considered to be the diagnosis of exclusion; the type of HRS is not indicated; for healthcare specialists there is often equality in the terms «hepatorenal syndrome» and «hepato-renal failure».

**Conclusion.** To improve the quality of medical care for patients with liver cirrhosis, it is necessary to adhere more strictly to the clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive system», to introduce more accurate additions to it, and to increase knowledge of healthcare specialists in the field of HRS diagnosis.

**Key words:** *liver cirrhosis, acute renal injury, hepatorenal syndrome, diagnostic criteria.*

**Contribution of the authors:** Savarina V.A., Mitsura V.M., Skuratov A.G., Martemyanova L.A.: the concept and design of the study, collecting material and creating a database of samples, statistical processing of data, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of an article, checking the theoretical part and critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Funding:** This work was supported by 2019 healthcare grants of the President of the Republic of Belarus (V.M. Mitsura, A.G. Skuratov).

**FOR CITATION:**

Savarina VA, Mitsura VM, Skuratov AG, Martemyanova LA. Issues of the diagnosis of hepatorenal syndrome in the practice of clinical medicine and pathoanatomy. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):49–55. (In Russ.)

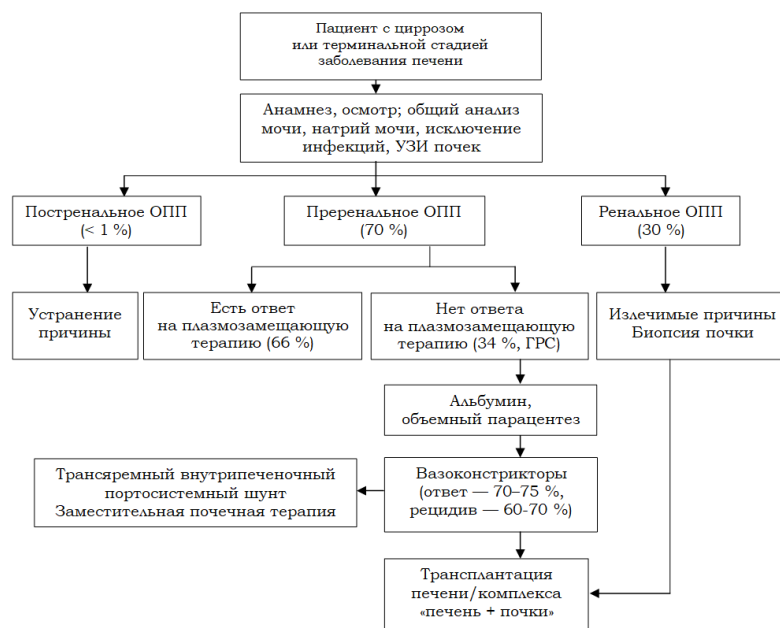
## Введение

У пациентов с тяжелым (острым или хроническим) поражением печени параллельно идет снижение почечной функции, способное привести к острому повреждению почек (ОПП). При этом выделяют три наиболее частые формы ОПП: преренальное повреждение, острый тубулярный некроз (ОТН) и гепаторенальный синдром (ГРС), которые составляют около 80 % от всех случаев [1, 2].

Предполагаемым механизмом ОПП является увеличение синтеза или активности различных вазодилататоров (оксида азота, простаглицина и монооксида углерода) на фоне портальной гипертензии, что приводит к расширению висцеральных сосудов и депонированию крови во внутренних органах. В результате происходит снижение эффективного ОЦК, на фоне чего почечная перфузия поначалу поддерживается на требуемом уровне благодаря активации симпатической нервной системы (за счет барорецепторов) и увеличения сердечного выброса.

По мере декомпенсации функции печени этого становится недостаточно для поддержания перфузии почек и происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводя к задержке натрия и вазоконстрикции экстрависцеральных сосудов. Перфузия почек начинает прогрессивно падать [2, 3].

Частота развития ОПП на фоне поражения печени, по разным оценкам, составляет до 50 % у пациентов с циррозом (ЦП) и значительно ухудшает их прогноз. При этом исключительное значение приобретает дифференциальная диагностика причин ОПП, поскольку, например, острый тубулярный некроз и большинство преренальных причин, как правило, обратимы, в то время как при ГРС (обычно 1-го типа) большинство пациентов умирают в течение нескольких недель после поражения почек в отсутствие трансплантации печени или эффективного лечения; подходы к терапии данных состояний существенно отличаются (рисунок 1) [1, 2].



**Рисунок 1 — Алгоритм действий при ОПП у пациентов с поражением печени**

Наиболее частой формой ОПП является преренальное повреждение (до 70 % случаев). Из-за гемодинамических нарушений пациенты с циррозом весьма восприимчивы к незначительным колебаниям объема циркулирующей крови, поэтому преренальное повреждение могут вызвать прием диуретиков, кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), инфекции, диарея (в том числе на фоне применения лактулозы для лечения печеночной энцефалопатии), рвота, объемный парацентез без инфузии альбумина. Также его способны спровоцировать прием нестероидных противовоспалительных средств, антибиотиков и применение внутривенных контрастов (поэтому у пациентов с циррозом печени для исключения гепатоцеллюлярной карциномы предпочтительнее использовать УЗИ, КТ или МРТ печени) [2, 4].

Одну из форм преренального повреждения представляет собой гепаторенальный синдром. Он является диагнозом исключения и чаще развивается на фоне портальной гипертензии при циррозе, тяжелом алкогольном гепатите или метастазировании опухолей в печень. Диагноз ГРС подозревается, когда при отмене потенциально нефротоксичных и снижающих ОЦК препаратов плазмозамещающая терапия не приводит к улучшению почечной функции. ГРС является функциональным вариантом ОПП, при котором отсутствуют значительные структурные или гистологические изменения, есть только выраженная вазоконстрикция почечных сосудов [1, 2]. Для ГРС было описано относительно специфическое, но обратимое и сложно определяемое изменение: клубоч-

ковый канальцевый рефлюкс, который представляет собой заброс эпителия проксимальных извитых канальцев в пространство Боумена-Шумлянского, что может встречаться до 71 % случаев ГРС) [7].

Важно отличать ГРС от острого тубулярного некроза, поскольку прогноз в случае данных патологий значительно отличается. Это можно сделать при помощи биопсии почки, что не всегда выполнимо у пациента с циррозом из-за коагулопатии и тромбоцитопении.

В зависимости от скорости снижения почечной перфузии выделяют 2 типа ГРС [5]:

- ГРС 1-го типа — более тяжелый, рассматривается как специфический вариант острого повреждения почек. Характеризуется повышением сывороточного креатинина на  $> 26,5$  мкмоль/л в течение 48 часов или на  $> 50$  % от начального уровня в течение последних 7 дней;

- ГРС 2-го типа — рассматривается как специфический вариант хронической болезни почек. Протекает как умеренное нарушение функции почек со стабильным или медленным прогрессированием, часто с наличием рефрактерного асцита.

ГРС 1-го типа должен соответствовать следующим критериям:

- отсутствие ответа со стороны сывороточного креатинина после 2 дней отмены диуретиков и проведения плазмозамещающей терапии альбумином в дозе 1 г/кг массы тела;

- отсутствие шока;

- отсутствие текущего или недавнего использования нефротоксичных лекар-

ственных средств (НПВС, аминогликозиды, йодсодержащие контрастные средства);

— отсутствие макроскопических признаков структурного повреждения почек, а именно протеинурии ( $> 500$  мг/сут), микрогематурии ( $> 50$  эритроцитов в поле зрения) и патологических изменений по УЗИ.

Следует отметить, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень креатинина далеко не всегда отражают реальную функцию почек: синтез креатинина существенно снижается при циррозе печени, малой мышечной массе и ограничении потребления белка и мяса, также его ложно занижают увеличенный объем распределения и высокий уровень билирубина. Сывороточный креатинин может быть в пределах нормы ( $88,4$ – $115$  мкмоль/л), а СКФ при этом будет варьировать в рамках  $20$ – $60$  мл/мин в зависимости от мышечной массы. Наиболее точно уровень СКФ у пациентов с циррозом определяет формула MDRD-6 (Modification of Diet in Renal Disease), которая учитывает возраст, пол, расу, сывороточный креатинин, азот мочевины крови и сывороточный альбумин [1, 2, 6].

Около  $75\%$  случаев ГРС относятся к 1-му типу, смертность при нем составляет около  $50\%$  в течение 2 недель. ГРС 2-го типа протекает длительно по типу рефрактерного асцита с более высокой 6-месячной выживаемостью пациентов [8].

Наиболее редким вариантом этиологии ОПП (менее  $1\%$ ) является пострениальное поражение на фоне обтурации мочевыводящих путей [9].

Необходимо отметить некоторые особенности белорусского клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» [5]:

1. Протокол напрямую не называет ГРС диагнозом исключения, просто отсеивая прием нефротоксинов, шок, протеинурию и гематурию, что отличается от рекомендаций UpToDate, где рекомендуется сначала исключить все остальные возможные причины острого и подострого поражения почек [1].

2. Протокол указывает в качестве нефротоксических средств только НПВС, аминогликозиды и йодсодержащие контрасты, хотя их список намного шире (фуросемид; ампициллин, многие цефалоспорины, тетрациклины, ципрофлоксацин, ванкомицин; аллопуринол, каптоприл, варфарин и другие; не учитывается возрастающая нефротоксичность при комбинации лекарственных средств), что формально позволяет не считать развившееся у пациента с циррозом печени на

фоне лечения, например, фуросемидом и антибиотикам ОПП лекарственно-индуцированным [10].

3. Диагностические критерии призваны ориентироваться на уровень сывороточного креатинина, в то время как он может быть ложно заниженным по целому ряду перечисленных выше причин; применение формулы MDRD-6 могло бы помочь решить данную проблему.

Учитывая многофакторность причин ОПП, значительную разницу лечебной тактики и прогноза, важно четко выделять пациентов с ГРС для улучшения оказания им медицинской помощи.

### **Цель исследования**

Изучить результаты патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени, проанализировать частоту выставления диагноза «гепаторенальный синдром» и его соответствие диагностическим критериям.

### **Материал и методы**

Был проведен ретроспективный когортный анализ 130 заключений патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозами печени по данным отделений ГУ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» с 2015 по 2019 гг. ГРС в посмертном эпикризе или патологоанатомическом заключении в качестве причины смерти был указан у 57 чел. ( $43,8\%$ ) из 130.

Проведен детальный анализ клинических данных и протоколов вскрытий 27 пациентов с циррозом печени на предмет соответствия диагноза ГРС диагностическим критериям. Данные заносились и анализировались в MS Excel, 2010.

### **Результаты и обсуждение**

Среди данной группы были 25 женщин ( $44\%$ ) и 32 мужчины ( $56\%$ ) следующего возраста: до 30 лет — 0 чел., 30–39 лет — 9 чел. ( $15,8\%$ ), 40–49 лет — 12 чел. ( $21,1\%$ ), 50–59 лет — 15 чел. ( $26,3\%$ ), 60–69 лет — 15 чел. ( $26,3\%$ ), 70 лет и старше — 6 чел. ( $10,5\%$ ).

У всех пациентов был указан класс тяжести — В либо С по Чайлд-Пью, причем в подавляющем большинстве случаев ( $49$ , или  $86\%$ ) это был класс С. Проанализирована этиология ЦП. Из 31 пациента у 22 человек ( $38,6\%$ ) выявлены маркеры вирусных гепатитов С или В. Алкоголь как единственная причина цирроза печени указан у 6

человек (10,5 %). Токсико-метаболический цирроз был у 9 человек (15,8 %), у 20 (35,1 %) причина цирроза осталась неустановленной: «криптогенный», «неуточненный», «невирусный» цирроз печени.

Были детально проанализированы клинические данные посмертных эпикризов и протоколы патологоанатомических вскрытий 27 умерших. Учитывая наличие цирроза, во всех случаях имело место назначение фуросемида, часто в комбинации со спиронолактоном, многим пациентам назначались различные антибиотики (цефтриаксон, ампициллин + сульбактам и другие). Инфекционно-воспалительные заболевания (пневмония, хронический пиелонефрит, перитонит, хронический гнойный панкреатит) имелись у 37 % пациентов, сахарный диабет 2 типа (суб- и декомпенсированный) — у 14,8 %, у 1 человека диагностирована диабетическая нефропатия. Протеинурия выше 0,5 г/л встречалась у 11,1 % пациентов, при этом у 1 диагноз ГРС был посмертным патологоанатомическим.

Обращает на себя внимание, что в абсолютном большинстве случаев не было единого мнения лечащего врача в посмертном эпикризе и патологоанатома в патологоанатомическом заключении касательно диагноза ГРС.

Для иллюстрации различий в терминологии врачебных и патологоанатомических заключений проанализированы данные 27 пациентов с ГРС по следующим характеристикам: кем был выставлен диагноз ГРС (лечащим врачом или патологоанатомом), диагноз во врачебном свидетельстве о смерти и причина смерти, указанная в патологоанатомическом заключении.

Таким образом, диагноз ГРС в 51,8 % случаев был клиническим, в 29,6 % - патологоанатомическим и только в 2 случаях из 27 (7,4 %) патологоанатом подтвержден выставленный лечащим врачом диагноз ГРС, в остальных случаях использовались термины «почечно-печеночная недостаточность», «гепаторенальная недостаточность». У 8 пациентов (32 %) диагноз ГРС был впервые выставлен патологоанатомом, лечащий врач в посмертном эпикризе у всех этих пациентов указывал печеночно-почечную недостаточность.

Причиной смерти в патологоанатомическом заключении ГРС был указан у 7 пациентов (25,9 %), у 14 пациентов (51,8 %) была названа почечно-печеночная недостаточность, у 2 (7,4 %) — печеночная недостаточность, у 1 человека (3,7 %) — фибрилляция предсердий, еще у одного (3,7 %) —

кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Следует отметить, что в 9 случаях в патологоанатомический диагноз были вынесены «нефронекроз» или «нефротический некроз», при этом у 1 пациента параллельно в диагнозе был указан ГРС. В 8 случаях из данных 9 во врачебном свидетельстве о смерти был указан ГРС, расхождения патологоанатомического диагноза с врачебным указано не было.

Во врачебном свидетельстве о смерти ГРС был вынесен у 22 человек (81,5 %), при этом у 12 из них (54,5 %) лечащим врачом данный диагноз в посмертном эпикризе указан не был. В остальных случаях в свидетельстве о смерти значились алкогольный цирроз печени (2 человека, 3,7 %), почечно-печеночная недостаточность, печеночная недостаточность и кровотечение из ВРВП (все — по одному случаю). Расхождения диагнозов нигде указаны не были.

Были подробно изучены результаты морфологии почек. У всех пациентов были выявлены признаки хронического процесса в почках по типу белковой дистрофии эпителия канальцев. В 51,9 % случаев имелись признаки некротического процесса (нефронекроз или некроз эпителия канальцев). Артериолонефросклероз (признак артериальной гипертензии) описан у 29,6 % пациентов, сморщенные клубочки — у 20 %, склероз клубочков — у 18,5 %, гиалиноз клубочков — у 22,2 %, гиалиновые цилиндры — у 14,8 %, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла — у 62,9 %, лимфоцитарная инфильтрация стромы (воспалительный процесс) — у 37 %, атрофия клубочков или канальцев — у 18,5 %, следы кровоизлияний — у 14,8 %, макроскопически описана мелкозернистая поверхность почки — у 14,8 %, бугристая — у 3,7 %; в 22,2 % случаев капсула была спаяна с почкой.

Таким образом, морфологические изменения позволяют уточнить характер поражения почек: острый интерстициальный нефрит (лейкоцитарная инфильтрация стромы, отек стромы, признаки воспаления в канальцах), острый тубулярный некроз (некроз канальцев, отек интерстиция со слабым воспалением), острый пиелонефрит (неровная поверхность почки, полнокровие мозгового вещества, лейкоцитарный инфильтрат и отек стромы, зоны кровоизлияний), хронический пиелонефрит (фиброз интерстиция, лейкоцитарная инфильтрация, возможна зернистость поверхности почки и атрофия канальцев). Каждое из этих заболеваний может привести к декомпенсации почечной функции [10].

Истинное количество пациентов с «чистым» ГРС оценить сложно, однако если вычесть пациентов с признаками некроза, кровоизлияний и сморщенной почки по результатам аутопсии, пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями, протеинурией, изменениями тканей почек по УЗИ, кровотечением из ВРВП, мы получим около 20 % от изначальной когорты пациентов с диагнозом ГРС. Таким образом, встречаемость ГРС при циррозе печени вместо 43,8 % должна составлять около 9 % с некоторой погрешностью (для сравнения с литературными данными: 18 % через год после формирования ЦП и 39 % через 5 лет) [1]. Учитывая широкое применение диуретиков и антибиотиков у пациентов с ЦП, истинное значение должно быть еще меньше.

### Заключение

Мы приходим к выводу, что диагноз гепаторенального синдрома выставляется значительно чаще, чем данная патология встречается на самом деле. Нами выявлены следующие особенности: ГРС зачастую является не диагнозом исключения, а универсальной формулировкой, которая применяется при прогрессирующем снижении функции почек любого генеза у пациентов с циррозом печени; специалисты (как лечащие врачи, так и проводящие аутопсию патологоанатомы) нередко ставят знак равенства между почечно-печеночной недостаточностью и гепаторенальным синдромом, хотя они соотносятся как общее и частное; никогда не указывается тип ГРС — 1-й или 2-й.

Для повышения диагностической точности при верификации ГРС необходимы следующие меры:

1. Оценка СКФ у пациентов с ЦП по формуле MDRD-6 вместо ориентирования на уровень сывороточного креатинина.

2. Расширение списка нефротоксических препаратов в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения» либо добавление к нему формулировки «...а также некоторые другие лекарственные средства, в том числе в комбинации».

3. Недопущение выставления диагноза ГРС при наличии активного инфекционного процесса (пневмония, сепсис, пиелонефрит или другие).

4. Улучшение знаний врачей-гастроэнтерологов, инфекционистов, терапевтов и патологоанатомов о видах острого повреждения почек у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Все это вкупе позволит более точно выставлять диагноз данной группе пациентов и повысит уровень и качество оказываемой им медицинской помощи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bruce A. Runion: Hepatorenal syndrome [Electronic resource]. UpToDate 2020. [дата обращения: 2020 Май 29].: [https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome?search=hepatorenal%20syndrome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome?search=hepatorenal%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
2. Singal Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-04. doi:10.14218/JCTH.2015.00015
3. Maria-Jimena Mucino-Bermejo Mechanisms of kidney dysfunction in the cirrhotic patient: Non-hepatorenal acute-on-chronic kidney damage considerations. *Ann Hepatol*. 2020;19:145-52. doi:10.1016/j.aohep.2019.06.022
4. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Solà E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488. doi:10.1053/j.gastro.2010.07.043
5. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 54 от 01.06.2017.
6. Lesley A Inker, MS Ronald D Perrone: Assessment of kidney function [Электронный ресурс]. UpToDate 2019 [дата обращения: 2020 Май 27]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=Assessment%20of%20kidney%20function&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=Assessment%20of%20kidney%20function&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
7. Kanel GC, Peters RL. Glomerular tubular reflux—a morphologic renal lesion associated with the hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 1984;4(2):242. doi:10.1002/hep.1840040212
8. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1279-90.
9. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Ceroni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30. doi:10.1056/NEJMra0809139

10. Коэн А, Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек. *Нефрология*. 1998; 2(3):117-42. doi: 10.24884/1561-6274-1998-2-3-117-142.
1. Bruce A. Runion: Hepatorenal syndrome [Electronic resource]. UpToDate 2020. [Date of appeal: 2020 Maj 29]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome?search=hepatorenal%20syn-drome&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hepatorenal-syndrome?search=hepatorenal%20syn-drome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  2. Singal Russ KB, Stevens TM, Singal AK. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(3):195-204. doi:10.14218/JCTH.2015.00015
  3. María-Jimena Mucino-Bermejo Mechanisms of kidney dysfunction in the cirrhotic patient: Non-hepatorenal acute-on-chronic kidney damage considerations. *Ann Hepatol*. 2020;19:145-52. doi: 10.1016/j.aohp.2019.06.022
  4. Martín-Llahi M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Solá E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011;140(2):488. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043
  5. Klinicheskij protokol «Diagnostika i lechenie pacientov s zabolevanijami organov pishchevarenija», utverzhden postanovleniem Ministerstva zdorovohraneniya Respubliki Belarus' № 54 ot 01.06.2017 (In Russ.)
  6. Lesley A Inker, MS Ronald D Perrone. Assessment of kidney function [Electronic resource]. UpToDate 2019. – [Date of appeal: 2020 Maj 27]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=Assessment%20of%20kidney%20function&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=Assessment%20of%20kidney%20function&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
  7. Kanel GC, Peters RL. Glomerular tubular reflux—a morphologic renal lesion associated with the hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 1984;4(2):242. doi: 10.1002/hep.1840040212
  8. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361:1279-90.
  9. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichaï P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002;122:923-30. doi: 10.1056/NEJMra0809139 (In Russ.)
  10. Koen A, Nast S. Immunooposredovannye glomerulopatii. Vospalitel'nye, metabolicheskie i drugie zabolevaniya почек, toksicheskoe porazhenie почек. *Nefrologiya*. 1998;2(3):117-42. doi: 10.24884/1561-6274-1998-2-3-117-142 (In Russ.)

Поступила 26.06.2020

Received 26.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

*Саварина Валерия Александровна* — магистр медицинских наук, аспирант кафедры инфекционных болезней, Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: [savarina-valeria@rambler.ru](mailto:savarina-valeria@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7323-7012>

*Мицура Виктор Михайлович* — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, Гомельский государственный медицинский университет; e-mail: [mitsura\\_victor@tut.by](mailto:mitsura_victor@tut.by); <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

*Скуратов Александр Геннадьевич* — к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, Гомельский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

*Мартемьянова Людмила Александровна* — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, Гомельский государственный медицинский университет; <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

#### Автор, ответственный за переписку:

Саварина Валерия Александровна — e-mail: [savarina-valeria@rambler.ru](mailto:savarina-valeria@rambler.ru)

#### Information about authors:

*Valeria A. Savarina* — Master of Medical Sciences, postgraduate at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, e-mail: [savarina-valeria@rambler.ru](mailto:savarina-valeria@rambler.ru); <https://orcid.org/0000-0002-7323-7012>

*Viktor M. Mitsura* — Doctor of Medical sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University; e-mail: [mitsura\\_victor@tut.by](mailto:mitsura_victor@tut.by); <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

*Alexander G. Skuratov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-1994-1156>

*Lyudmila A. Martemyanova* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University; <https://orcid.org/0000-0003-0532-148X>

#### Corresponding author:

Valeria A. Savarina — e-mail: [savarina-valeria@rambler.ru](mailto:savarina-valeria@rambler.ru)

Проблемы здоровья и экологии  
2020, № 3(65), с. 56–61

Problems of health and ecology  
2020, no 3(65), pp. 56–61

**УДК 616.145.74-007.64-005.1-084:616.36-004**  
**ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА КРОВОТЕЧЕНИЙ ИЗ ВАРИКОЗНО**  
**РАСШИРЕННЫХ ВЕН ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ**  
**ПЕЧЕНИ**

© Н. Н. СМАГИНА

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** оценить эффективность применения бета-адреноблокаторов для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, имеющих варикозно расширенные вены пищевода II–III степени. Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 23 (50 %) пациента, которым с целью первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода назначались бета-адреноблокаторы в рекомендуемых дозировках непрерывно в течение всего периода наблюдений — с 2009 по 2018 гг. В контрольную группу включены 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым первичная профилактика кровотечений не проводилась.

**Результаты.** Оценку эффективности применения бета-адреноблокаторов проводили с учетом двух показателей: частоты развития кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и летальности. Применение бета-адреноблокаторов позволило уменьшить частоту развития кровотечений с 34,8 до 13 % ( $p = 0,10$ ), а также снизить летальность с 21,7 до 0 % ( $p = 0,02$ ).

**Заключение.** Всем пациентам с циррозом печени необходимо проводить скрининговое эндоскопическое обследование для раннего выявления варикозно расширенных вен пищевода. Наличие варикозно расширенных вен пищевода II–III степени требует проведения первичной профилактики кровотечений из них. Препаратами выбора являются неселективные бета-адреноблокаторы. Своевременно и адекватно проведенная профилактика снижает риск кровотечения и способствует уменьшению летальности.

**Ключевые слова:** варикозно расширенные вены пищевода, профилактика, кровотечение, бета-адреноблокаторы.



**Вклад автора:** Смагина Н.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Смагина НН. Первичная профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):56–61

## PRIMARY PREVENTION OF BLEEDING ESOPHAGEAL VARICES IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

© NATALLIA N. SMAGINA

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

#### ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the effectiveness of the application of beta-blockers for primary prevention of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis.

**Material and methods.** A retrospective study included 46 patients with liver cirrhosis of various etiology having II-III stage esophageal varices. All the patients were divided into two equal groups. The basic group was made up of 23 (50 %) patients who were prescribed beta-blockers at recommended dosages continuously over the observation period from 2009 till 2018 for the purpose of primary prevention of bleeding esophageal varices. The control group included 23 (50 %) patients with liver cirrhosis in whom the primary prevention of the bleedings was not performed.

**Results.** The assessment of the effectiveness of beta-blockers was performed with two indicators: the frequency of bleeding esophageal varices and their mortality. The application of beta-blockers made it possible to reduce the bleeding frequency from 34.8 % to 13 % ( $p = 0.10$ ) and the mortality from 21.7 % to 0 % ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion.** In order to detect early stages of esophageal varices, endoscopic screening should be performed for all patients with liver cirrhosis. The presence of II-III stage esophageal varices requires primary prevention of the bleedings. The drug-of-choice are non-selective beta-blockers. Timely and adequately prevention reduces the risk of the bleedings and their mortality.

**Key words:** esophageal varices, prevention, bleeding, beta-blockers.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Smagina NN. Primary prevention of bleeding esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):56–61. (In Russ.)

#### Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), хроническими диффузными заболеваниями печени поражено более 25 % населения Земли. Цирроз печени является ведущей причиной смертности человека при неопухолевых заболеваниях органов пищеварительной системы. При этом в последние десятилетия отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости данной патологией [1].

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) — самое опасное осложнение портальной гипертензии, которая развивается у 50–85 % пациентов с циррозом печени. При этом даже впервые

возникший эпизод кровотечения может привести к летальному исходу в 50–70 % случаев. В настоящее время, несмотря на достигнутые успехи в развитии методов лечения портальной гипертензии при циррозе печени, в проблеме профилактики кровотечений из ВРВП остается много нерешенных и спорных вопросов. Результаты лечения таких пациентов зачастую неудовлетворительные, рецидивы кровотечения развиваются в 50–90 % случаев и сопровождаются летальностью до 70 % [1–3]. Проблема имеет важное медико-социальное значение еще и потому, что большинство пациентов являются лицами молодого и трудоспособного возраста.

Наиболее распространенным методом диагностики ВРВП при циррозе печени является фиброэзофагогастроскопия (ФЭГДС). Вместе с тем примерно у 50 % пациентов в начальной стадии цирроза отсутствуют признаки варикозного расширения вен в пищеводе. В этих случаях ФГДС имеет ограниченные возможности в ранней диагностике портальной гипертензии. В настоящее время с этой целью рекомендуется определять градиент печеночного венозного давления (ГПВД). Кровотечения из ВРВП развиваются при выраженной портальной гипертензии, когда градиент давления в печеночной вене превышает 12 мм рт. ст. [2, 4].

К основным факторам риска развития кровотечения относят: выраженные нарушения функции печени (класс тяжести цирроза печени В и С по Чайлд-Пью), большие размеры ВРВП (II–III степень), выявление «красных знаков» на стенках вен при эндоскопическом обследовании, ГПВД свыше 12 мм рт. ст., наличие тромбоза воротной вены, а также злоупотребление алкоголем [2].

Учитывая все вышеизложенное, профилактика кровотечений и их рецидивов должна проводиться всем пациентам с циррозом печени, имеющим ВРВП и факторы риска развития кровотечения из них [2, 4].

Первичная профилактика кровотечений из ВРВП подразумевает медикаментозную терапию и (или) эндоскопическое вмешательство у пациентов с ВРВП с целью предупреждения первого эпизода кровотечения [2, 3, 5].

На сегодняшний день, по мнению большинства исследователей, неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, карведилол) являются препаратами выбора для первичной профилактики кровотечений из ВРВП. В результате снижения адренергической активности они предотвращают развитие вазоконстрикции в пищеводе, а также за счет уменьшения частоты сердечных сокращений и объема сердечного выброса снижают давление в портальной системе. Однажды начатая терапия бета-адреноблокаторами должна проводиться пожизненно с обязательным постоянным контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). В случае необоснованной отмены препаратов риск кровотечения вновь повышается в течение короткого промежутка времени [2].

Эффективность применения нитратов (изосорбид-5-мононитрат и др.) для пер-

вичной профилактики кровотечений из ВРВП как в виде монотерапии, так и в комбинации с бета-адреноблокаторами в настоящее время не доказана [2, 3].

### **Цель исследования**

Оценить эффективность применения бета-адреноблокаторов для первичной профилактики кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода у пациентов с циррозом печени.

### **Материал и методы**

В ретроспективное исследование включено 46 пациентов с циррозом печени различной этиологии, имеющих варикозно расширенные вены пищевода II–III степени. Исследование проведено на базе филиала №6 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника» и хирургических отделений ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» за период с 2009 по 2018 гг.

Срок наблюдения пациентов составил от 3 до 9 лет, медиана — 6 (4; 7) лет. Среди пациентов было 28 (60,9 %) мужчин и 18 (39,1 %) женщин, возраст пациентов — от 35 до 87 лет. Медиана возраста составила 61 (54; 68) год. Среди пациентов 21 (45,7 %) был человеком трудоспособного возраста.

Для оценки тяжести цирроза применялась классификация Чайлда-Пью. Класс тяжести В установлен у 32 (69,6 %) пациентов, класс тяжести С — у 14 (30,4 %) пациентов.

У 18 (39,1 %) пациентов цирроз печени был алкогольной этиологии, у 16 (34,8 %) — вирусной этиологии и у 12 (26,1 %) — неустановленной этиологии (криптогенный).

Длительность анамнеза основного заболевания у 3 (6,5 %) пациентов составила 1–6 месяцев, у 4 (8,7 %) — 6–12 месяцев, у 13 (28,3 %) — 1–3 года и у 26 (56,5 %) — более 3 лет.

Для выявления и оценки степени выраженности ВРВП всем пациентам выполнялась ФЭГДС. В соответствии с классификацией N. Soehendra, K. Binmoeller (1997), ВРВП II степени отмечено у 32 (69,6 %) пациентов, ВРВП III степени — у 14 (30,4 %) пациентов.

Сопутствующая патология была установлена у 42 (91,3 %) пациентов. При этом у 31 (73,8 %) пациента имелись сопутствующие заболевания со стороны двух систем, а у 11 (26,2 %) пациентов — трех и более систем. Наиболее часто из сопутствующих заболеваний регистрировали ишемическую болезнь

сердца (69,0 %), артериальную гипертензию (59,5 %), хроническую обструктивную болезнь легких (19,0 %), сахарный диабет (14,3 %) и злокачественные новообразования различных локализаций (11,9 %).

Все пациенты ( $n = 46$ ) были разделены на две группы.

Основную группу составили 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП назначались бета-адреноблокаторы в рекомендуемых дозировках непрерывно в течение всего периода наблюдений.

В контрольную группу включены 23 (50 %) пациента с циррозом печени, которым первичная профилактика кровотечений из ВРВП не проводилась.

Группы сопоставимы по полу ( $p = 0,72$ ), возрасту ( $p = 0,86$ ), классу тяжести цирроза

( $p = 0,98$ ), этиологическому фактору ( $p = 0,94$ ), длительности анамнеза основного заболевания ( $p = 0,225$ ), степени выраженности ВРВП ( $p = 0,179$ ) и сопутствующей патологии ( $p = 0,085$ ). Анализ количественных данных, распределение которых не являлось нормальным, в двух сопоставляемых группах проводился с помощью U-теста Манна-Уитни.

Первичную профилактику кровотечения из ВРВП проводили в амбулаторных условиях на базе филиала №6 ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника».

Пациенты основной группы получали пероральные неселективные (пропранолол, карведилол) и селективные (метопролол, атенолол, бисопролол) бета-адреноблокаторы (таблица 1).

Таблица 1 — Характеристика бета-адреноблокаторов, применяемых у пациентов основной группы для первичной профилактики кровотечений из ВРВП

Бета-адреноблокатор	Селективность	Суточная доза, мг		Основная группа ( $n = 23$ )
		стартовая	максимальная	
Пропранолол	–	20	320	10
Карведилол	–	6,25	50	3
Метопролол	+	25	200	8
Атенолол	+	25	100	1
Бисопролол	+	1,25	10	1

Медикаментозную терапию начинали с рекомендуемой стартовой дозы с постепенным ее повышением. С целью предупреждения развития побочных эффектов проводили мониторинг ЧСС и АД. Оптимальной считали дозировку препаратов, при которой ЧСС в покое составляла 55 в минуту или уменьшалась на 25 % от исходной.

Показаниями для госпитализации пациентов в хирургические отделения ГУЗ «Гомельской городской клинической больницы скорой медицинской помощи» служило наличие продолжающегося или состоявшегося кровотечения из ВРВП.

Возникновению кровотечения из ВРВП способствовали: злоупотребление алкоголем — в 24 (52,2 %) случаях; физическая нагрузка — в 7 (15,2 %) случаях; повышение уровня АД — в 3 (6,5 %) случаях; другие факторы — в 12 (26,1 %) случаях.

При поступлении в стационар всем пациентам выполняли клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторная диагностика включала выявление маркеров вирусного гепатита, определение уровня общего белка и его фракций, трансаминаз, билирубина, щелочной фосфатазы, креатинина, эритроци-

тов и гемоглобина, а также показателей свертываемости крови.

Инструментальные методы включали ФЭГДС, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием лицензионной программы «Statistica», 6.0 (StatSoft, GS-35F-5899H). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки значимости различий между величинами, характеризующими причину болезни по развившемуся кровотечению, в двух группах использовали непараметрический метод — критерий  $\chi^2$  Пирсона ( $\chi^2 = 2,987$ ) и точный критерий Фишера ( $p = 0,10$ ) при уровне значимости  $p > 0,05$ . По летальности ( $\chi^2 = 5,610$ ;  $p = 0,02$ ) — при значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Оценку эффективности применения бета-адреноблокаторов с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП проводили с учетом двух взаимосвязанных

показателей: частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности.

Кровотечения из ВРВП возникли у 11 (23,9 %) пациентов обеих групп.

В основной группе эпизоды кровотечений отмечены у 3 (13 %) пациентов, из них у 2 (8,7 %) пациентов, получавших селективные бета-адреноблокаторы (метопролол), а также у 1 (4,3 %) пациента, получавшего неселективный бета-адреноблокатор (пропранолол).

Побочные эффекты при применении бета-адреноблокаторов не наблюдались.

В контрольной группе кровотечения из ВРВП выявлены у 8 (34,8 %) пациентов.

По данным ФГДС, у 4 (8,7 %) пациентов диагностировано продолжающееся кровотечение. Этим пациентам был выполнен успешный эндоскопический гемостаз (клипирование вен). У 7 (15,2 %) пациентов имелась эндоскопическая картина состоявшегося кровотечения.

Консервативное лечение при кровотечении из ВРВП было направлено на остановку кровотечения, предупреждение его рецидива, что приводило к снижению летальности. Проводили комплекс консервативных мероприятий, включающий проти-

Таблица 2 — Сравнительная характеристика частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности

Показатель	Основная группа (n = 23)	Контрольная группа (n = 23)
Частота развития кровотечений из ВРВП	3	8
Летальность	0	5

Длительность пребывания в стационаре варьировала от 9 до 21 суток. Средняя продолжительность стационарного лечения составила  $16 \pm 3$  койко-дней.

Используя U-критерий Манна-Уитни для оценки статистической достоверности между выборками, пришли к выводу, что различия между выборками являются статистически значимыми.

Таким образом, применение бета-адреноблокаторов с целью первичной профилактики кровотечений из ВРВП позволило уменьшить частоту развития кровотечений из ВРВП с 34,8 до 13 % ( $p = 0,10$ ), а также снизить летальность с 21,7 до 0 % ( $p = 0,02$ ).

### Заключение

Кровотечение из ВРВП является одним из самых тяжелых осложнений портальной гипертензии, которое во многом обуславливает высокие показатели летальности у пациентов с циррозом печени. Учитывая актуальность проблемы, всем пациентам с циррозом печени необходимо проводить скрининговое эндоскопическое обследова-

вошоковую и гемотрансфузионную терапию, коррекцию гемодинамических нарушений. В обязательном порядке назначали гемостатики, вазоактивные препараты (октреатид, нитраты, бета-адреноблокаторы), гепато- и гастропротекторы. По показаниям проводилась антибактериальная терапия.

Рецидивов кровотечения в обеих группах за время наблюдения не отмечено.

Учитывая успешный эндоскопический гемостаз, положительный эффект от консервативной медикаментозной терапии, а также высокий операционный риск, оперативные вмешательства пациентам с кровотечением из ВРВП не выполнялись.

В основной группе случаев летальности не выявлено.

В контрольной группе летальность составила 21,7 % (5 случаев). Летальность пациентов во всех случаях была обусловлена печеночно-клеточной недостаточностью. У 3 пациентов причиной летальных исходов явилось развитие острой печеночно-клеточной недостаточности на фоне кровотечения из ВРВП.

Сравнительная характеристика частоты развития кровотечений из ВРВП и летальности приведена в таблице 2.

Для раннего выявления ВРВП. Наличие ВРВП II–III степени требует проведения первичной профилактики кровотечений согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (МЗРБ) по диагностике и лечению пациентов с заболеванием органов пищеварения (постановление МЗРБ от 2017 г. № 54, пункт 3.13.7.4).

Применение с этой целью бета-адреноблокаторов позволило в настоящем исследовании уменьшить частоту развития кровотечений из ВРВП и снизить летальность.

На сегодняшний день неселективные бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора для первичной профилактики кровотечений из ВРВП. Рекомендуемая стартовая доза для пропранолола составляет 20 мг в сутки в два приема, для карведилола — 6,25 мг в сутки однократно. Профилактику следует начинать с рекомендуемой стартовой дозы с постепенным ее повышением, пожизненно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug;13(30):4056-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205305/>
2. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003;(38):54-8. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(02\)00430-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(02)00430-0/fulltext)
3. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology.* 2002;123(3):735-44. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00165-8/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00165-8/pdf)
4. Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):375-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545530/>
5. Banares R, Albillos A, Rincon D, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;(35):609-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69251/>
6. Banares R, Moitinho E, Matilla A, et al. Randomized comparison of long term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002;(36):1367-73. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840360612>
7. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironalctone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology.* 2003;(37):359-65. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2003.50032>
8. QiX S, Bao YX, Bai M, Xu WD, Dai JN, Guo XZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3100-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356933/>

## REFERENCES

1. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: risk assessment and management. *World J Gastroenterol.* 2007 Aug;13(30):4056-63. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4205305/>
2. Bosch J, Abraldes JG, Groszmann R. Current management of portal hypertension. *J Hepatol.* 2003;(38):54-58. Available from: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(02\)00430-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(02)00430-0/fulltext)
3. Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH et al. Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. *Gastroenterology.* 2002;123(3):735-44. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(02\)00165-8/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(02)00165-8/pdf)
4. Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology.* 2015 Jan;61(1):375-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545530/>
5. Banares R, Albillos A, Rincon D et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002;(35):609-15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK69251/>
6. Banares R, Moitinho E, Matilla A et al. Randomized comparison of long term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology.* 2002;(36):1367-73. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hep.1840360612>
7. Abecasis R, Kravetz D, Fassio E, et al. Nadolol plus spironalctone in the prophylaxis of first variceal bleed in nonascitic cirrhotic patients: a preliminary study. *Hepatology.* 2003;(37):359-65. Available from: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1053/jhep.2003.50032>
8. QiXS, BaoYX, BaiM, XuWD, DaiJN, GuoXZ. Nonselective beta-blockers in cirrhotic patients with no or small varices: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3100-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356933/>

Поступила 19.06.2020

Received 19.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

Смагина Наталья Николаевна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: granitsa06@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-7365>

**Автор, ответственный за переписку:**

Смагина Наталья Николаевна — e-mail: granitsa06@list.ru

**Information about authors:**

Natallia N. Smagina — Assistant lecturer at the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: granitsa06@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0733-7365>

**Corresponding author:**

Natallia N. Smagina — e-mail: granitsa06@list.ru

Проблемы здоровья и экологии  
2020, № 3(65), с. 62–68

Problems of health and ecology  
2020, no 3(65), pp. 62–68

**УДК 616.153.455-008.61/.64:616.379-008.64**  
**ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ**  
**У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

© **Е. С. МАХЛИНА<sup>1</sup>, Я. Л. НАВМЕНОВА<sup>1,2</sup>, О. Н. КОНОНОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь  
<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** оценить наличие вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2), а также определить факторы риска, оказывающие влияние на степень выраженности показателей вариабельности.

**Материалы и методы.** Проведена оценка показателей вариабельности гликемии у 92 пациентов с СД2, получающих различные схемы сахароснижающей терапии.

**Результаты.** Установлено, что вариабельность гликемии у 78 % обследованных пациентов с СД2 имела выраженный характер и зависела от схемы сахароснижающей терапии. Применение инсулинотерапии в схеме терапии у пациентов с СД2 и ИМТ менее 28,6 кг/м<sup>2</sup> является фактором риска, повышающим вариабельность гликемии. Постпрандиальная гипергликемия (через 2 часа после завтрака) обусловлена высокой вариабельностью независимо от схемы сахароснижающей терапии. Показатели вариабельности SD и амплитуда гликемии являются оценочными критериями степени вариабельности гликемии в постпрандиальный период времени.

**Заключение.** Вариабельность гликемии у пациентов с СД2 имеет выраженный характер и зависит от схемы сахароснижающей терапии. Расчет показателей вариабельности гликемии при самоконтроле гликемии позволит улучшить индивидуальные целевые значения гликемии и провести коррекцию тактической схемы сахароснижающей терапии в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** *вариабельность гликемии, сахарный диабет 2 типа, сахароснижающая терапия, факторы риска.*

**Вклад авторов:** Махлина Е.С., Навменова Я.Л., Кононова О.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Махлина ЕС, Навменова ЯЛ, Кононова ОН. Оценка факторов риска вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;65(3):62–68

## ASSESSMENT OF THE RISK FACTORS OF GLYCEMIC VARIABILITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

© ELENA S. MAKHLINA<sup>1</sup>, YANA L. NAVMENOVA<sup>1,2</sup>, OXANA N. KONONOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus*

<sup>2</sup>*Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus*

**ABSTRACT**

**Objective:** to assess the presence of glycemic variability in patients with diabetes mellitus type 2 (DM Type 2), as well as to identify the risk factors which affect the degree of expression of the variability indices.

**Material and methods.** Glycemic variability indices were assessed in 92 patients with DM Type 2 receiving different hypoglycemic therapy regimens.

**Results.** It has been found that glycemic variability in 78 % of the examined patients with DM Type 2 was expressed and depended on the regimen of hypoglycemic therapy. The use of insulin therapy in the treatment regimen in patients with DM Type 2 and a BMI of less than 28.6 kg/m<sup>2</sup> is a risk factor that increases glycemic variability. Postprandial hyperglycemia (2 hours after breakfast) is caused by high variability regardless of the regimen of hypoglycemic therapy. SD variability indices and glycemic amplitude are the assessment criteria for the degree of glycemic variability in the postprandial period of time.

**Conclusion.** Glycemic variability in patients with DM Type 2 is expressed and depends on the regimen of hypoglycemic therapy. Calculation of glycemic variability indices in glycemic self-control will improve individual target glycemia values and it will make it possible to correct the tactical scheme of hypoglycemic therapy on an outpatient basis.

**Key words:** *glycemic variability, diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, risk factors.*

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Makhlina ES, Navmenova YaL., Kononova ON. Assessment of the risk factors of glycemic variability in patients with diabetes mellitus type 2. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):62–68. (In Russ.)

### Введение

Сахарный диабет (СД) занимает значительное место в снижении качества жизни и формировании ранней инвалидизации среди населения. Адекватный контроль гликемии является ведущим фактором в профилактике развития осложнений СД [1, 2]. Критериями компенсации СД являются целевые индивидуализированные значения гликированного гемоглобина (HbA1c), а также уровень гликемии натощак и после еды. Однако HbA1c отражает среднее зна-

чение гликемии за последние 3 месяца и не показывает колебания ее уровня [3]. В настоящее время накапливаются данные о значении вариабельности гликемии (ВГ) как критерия компенсации и самостоятельного предиктора осложнений сахарного диабета 2 типа (СД2) [4–7]. Самым простым методом оценки ВГ при самоконтроле является расчёт таких показателей, как стандартное отклонение (SD), коэффициент вариации (CV) и амплитуда гликемии [8, 9]. Оценка ВГ является перспективным подходом к оценке эффективности управления СД2.

### Цель исследования

Оценить наличие ВГ у пациентов с СД2, а также определить факторы риска (ФР), оказывающие влияние на степень выраженности показателей variability.

### Материал и методы

В исследование включены 92 пациента с СД 2 (среди них мужчин — 21 (23 %), женщин — 71 (77 %)), находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ» г. Гомеля. Текущая сахароснижающая терапия (ССТ) включала прием пероральных сахароснижающих препаратов (ССП), сочетающих группы препаратов сульфонилмочевины и бигуанидов, базис-болюсную инсулинотерапию или комбинацию пероральных ССП с инсулином. Уровень HbA1c определен в соответствии со стандартом NGSP методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для определения уровня гликемии исследовали глюкозу капиллярной крови глюкозооксидазным методом в течение суток, в том числе за 1 час до завтрака, через 2 часа после завтрака, через 2 часа после обеда и через 2 часа после ужина. Биохимическое исследование крови (определение показателей липидного обмена: общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой, низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП)) выполнялось на автоматизированной системе Cobas 6000 закрытого типа для фотометрических тестов, модуль с501 (производства Roche Diagnostics GmbH, Германия). Для оценки variability гликемии определяли: SD, характеризующее разброс (дисперсии) значений гликемии, CV3, показывающий, какой процент от среднего значения гликемии составляет SD, и амплитуду гликемии — разницу между максимальным и мини-

мальным значением гликемии в течение суток. Оценка CV проводилась в следующих градациях: если  $CV > 20\%$ , выборка сильно вариабельна;  $CV$  от 10 до 20 % — средне вариабельна;  $CV < 10\%$  — выборка слабо вариабельна [10]. Статистическая обработка массива данных выполнена с помощью статистической программы «Statistica», 6.0 (StatSoft, GS35F-5899H). Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки, не имеющие приближения нормального распределения, оценивали с использованием методов непараметрической статистики: критериев  $\chi^2$ , Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и Вилкоксона. Средние величины представлены в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Для оценки качества бинарной классификации (для оценки диагностического теста, поиска точки отсечения) использовали ROC-анализ, для бинарного исхода — метод логистической регрессии многофакторного анализа в программе MedCalc v.11.6.0.0. (MedCalc Software Inc.). В качестве критерия статистической достоверной значимости результатов рассматривается уровень  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При проведении оценки клинико-функциональных показателей обследуемых пациентов с СД2 (таблица 1) было выявлено, что средний возраст пациентов составил 63 года, а стаж СД2 - более 15 лет. Медиана ИМТ - 33 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует избыточной массе тела пациентов. Медиана HbA1c составила 8,20 % и указывает на отсутствие компенсации СД2 на момент госпитализации. Медианы холестерина 5,10 ммоль/л, ЛПНП 2,63 ммоль/л и ТГ 1,86 ммоль/л показывают наличие атерогенной дислипидемии.

Таблица 1 — Общая характеристика обследуемых пациентов

Показатель	Me	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Возраст, лет	63,00	56	69
Стаж заболевания, лет	15,0	9,0	18,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,75	28,67	38,95
HbA1c, %	8,20	7,20	9,30
ОХ, ммоль/л	5,10	4,41	6,00
ТГ, ммоль/л	1,86	1,24	2,7
ЛПВП, ммоль/л	1,26	1,04	1,53
ЛПНП, ммоль/л	2,63	1,46	3,33



Далее были проанализированы среднесуточные уровни гликемии с учетом приема пищи и показатели ВГ (таблица 2).

При оценке показателей гликемии пациентов с СД2 отмечено, что, наибольшее значение гликемии приходится на постпрандиальный период (медиана гликемии через 2 часа после завтрака — 9,25 ммоль/л). Медиана CV 26,20 % соответствует сильному разнообразию вариационного ряда гликемии. Показатель CV > 20 % отмечен у 78 % обследованных пациентов.

Для выявления ФР вариабельности гликемии проведен корреляционный анализ методом Спирмена. В результате определена негативная взаимосвязь между показателями ВГ и ИМТ (CV  $r_s = -0,40$ ; SD  $r_s = -0,35$ ; амплитуда гликемии  $r_s = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ), уровнем ТГ (CV  $r_s = -0,28$ ; SD  $r_s = -0,21$ ; амплитуда гликемии  $r_s = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ) и положительная взаимосвязь между показателями ВГ и стажем СД2 (CV  $r_s = 0,27$ ; SD  $r_s = 0,26$ ; амплитуда гликемии  $r_s = 0,25$ ;  $p < 0,05$ ),

уровнем HbA1c (SD  $r_s = 0,23$ ; амплитуда гликемии  $r_s = 0,21$ ;  $p < 0,05$ ).

При оценке степени влияния ФР на показатели ВГ проведен многофакторный анализ данных методом логистической регрессии. Как видно по результатам логистической регрессии (таблицы 3), ИМТ в большей степени влияет на показатель CV, SD и амплитуду гликемии, чем стаж СД2, уровень ТГ, причем снижение ИМТ увеличивает степень выраженности показателей ВГ в среднем в 1,1 раза. По степени значимости HbA1c в меньшей степени, чем ИМТ оказывает влияние на показатель SD (OR = 1,43; 95 % ДИ 1,02–1,99,  $p = 0,033$ ).

Поскольку колебания гликемии определяются влиянием различных факторов, среди которых важнейшее место занимает прием пищи, для построения корреляционной матрицы в расчет были включены среднесуточные уровни гликемии, а также показатели гликемии в течение суток с учетом приема пищи (таблица 4).

Таблица 2 — Среднесуточные уровни гликемии с учетом приема пищи, показатели ВГ

Показатель	Me	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Средняя гликемия, ммоль/л	7,90	6,80	9,40
Максимальная гликемия, ммоль/л	10,20	8,40	11,80
Минимальная гликемия, ммоль/л	5,70	4,90	6,60
Глюкоза крови за 1 час до завтрака, ммоль/л	7,20	5,80	9,30
Глюкоза крови через 2 часа после завтрака, ммоль/л	9,25	7,25	11,45
Глюкоза крови через 2 часа после обеда, ммоль/л	8,00	6,35	10,20
Глюкоза крови через 2 часа после ужина, ммоль/л	8,05	6,00	9,90
Амплитуда гликемии, ммоль/л	4,00	2,90	5,75
CV, %	26,20	20,55	31,95
SD, ммоль/л	2,01	1,44	2,86

Таблица 3 — Результаты многофакторного анализа влияния ФР на показатели ВГ

Предикторы	Показатели вариабельности		
	CV, %	SD, ммоль/л	амплитуда гликемии, ммоль/л
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>ОР = 0,83</b> <b>95 % ДИ 0,75–0,32,</b> <b>p = 0,002</b>	<b>ОР = 0,90</b> <b>95 % ДИ 0,83–0,97,</b> <b>p = 0,009</b>	<b>ОР = 0,89</b> <b>95 % ДИ 0,81–0,97,</b> <b>P = 0,014</b>
Стаж заболевания, лет	ОР = 1,10 95 % ДИ 0,99–1,21, p = 0,053	ОР = 1,09 95 % ДИ 0,99–1,19, p = 0,05	ОР = 1,06 95 % ДИ 0,97–1,16, P = 0,136
ТГ, ммоль/л	ОР = 0,53 95 % ДИ 0,27–1,05, p = 0,070	ОР = 0,80 95 % ДИ 0,57–1,10, p = 0,176	ОР = 0,83 95 % ДИ 0,57–1,20, P = 0,335
HbA1c, %	ОР = 1,09 95 % ДИ 0,79–1,50, p = 0,561	<b>ОР = 1,43</b> <b>95 % ДИ 1,02–1,99,</b> <b>p = 0,033</b>	ОР = 1,35 95 % ДИ 0,98–1,86, P = 0,058
Уровень значимости модели	$\chi^2 = 26,70,$ p = 0,0001	$\chi^2 = 20,68,$ p = 0,0004	$\chi^2 = 17,63,$ p = 0,0015

Примечания: ОР — отношение рисков; ДИ — доверительный интервал

Таблица 4 — Корреляционные коэффициенты взаимосвязи показателей ВГ с показателями гликемии с учетом приема пищи

Показатель	CV, %	SD, ммоль/л	Амплитуда гликемии, ммоль/л
Средняя гликемия, ммоль/л	0,31; $p < 0,05$	0,65; $p < 0,05$	0,65; $p < 0,05$

Максимальная гликемия, ммоль/л	0,58; p < 0,05	0,85; p < 0,05	0,85; p < 0,05
Минимальная гликемия, ммоль/л	-0,19; p > 0,05	0,19; p > 0,05	0,18; p > 0,05
Глюкоза крови за 1 час до завтрака, ммоль/л	0,029; p > 0,05	0,22; p < 0,05	0,23; p < 0,05
Глюкоза крови через 2 часа после завтрака, ммоль/л	0,43; p < 0,05	0,59; p < 0,05	0,58; p < 0,05
Глюкоза крови через 2 часа после обеда, ммоль/л	0,13; p > 0,05	0,33; p < 0,05	0,33; p < 0,05
Глюкоза крови через 2 часа после ужина, ммоль/л	0,15; p > 0,05	0,37; p < 0,05	0,36; p < 0,05

В результате анализа получена статистически значимая прямая зависимость показателей ВГ с уровнем средней и максимальной гликемии ( $p < 0,05$ ). Достоверной связи между показателями ВГ и уровнем минимальной гликемии получено не было ( $p > 0,05$ ). С учетом приема пищи отмечена устойчивая положительная связь между показателями ВГ и уровнем гликемии через 2 часа после завтрака ( $p < 0,05$ ). Показатели SD и амплитуда гликемии независимо от времени приема пищи положительно связаны со всеми среднесуточными значениями гликемии ( $p < 0,05$ ) в отличие от показателей CV.

При применении методики ROC-анализа установлено, что пороговое значение средней гликемии составило 7,6 ммоль/л для показателя SD AUC = 0,80 (чувствительность — 81,25 % (95 % ДИ 67,4; 91,1), специфичность — 69,77 % (95 % ДИ 53,9; 82,8),  $p = 0,001$ ), для показателя амплитуда гликемии AUC = 0,84 (чувствительность — 93,75 % (95 % ДИ 79,2; 99,2), специфичность — 62,71 % (95 % ДИ 49,1; 75,0),  $p = 0,001$ ), пороговое значение максимальной гликемии 10,2 ммоль/л для показателя SD AUC = 0,91 (чувствительность — 79,17 % (95 % ДИ 65,0; 89,5), специфичность — 86,05 % (95 % ДИ 72,1; 94,7),  $p = 0,001$ ) и 10,4 ммоль/л для показателя амплитуда гликемии AUC = 0,95 (чувствительность — 93,75 % (95 % ДИ 79,2; 99,2), специфичность — 84,75 % (95 % ДИ 73,0; 92,8),  $p = 0,001$ ).

С учетом влияния значения ИМТ на показатели CV, SD и амплитуду гликемии проведен анализ данных с применением методики ROC-анализа. Пороговое значение ИМТ составило 28,6 кг/м<sup>2</sup> для показателя CV AUC = 0,77 (чувствительность — 64,0 % (95 % ДИ 42,5; 82,0), специфичность — 88,0 % (95 % ДИ 77,8; 94,7),  $p = 0,002$ ), для показателя SD AUC = 0,69 (чувствительность — 41,67 % (95 % ДИ 27,6; 56,8), специфичность — 90,9 % (95 % ДИ 78,3; 97,5),  $p = 0,0003$ ), для амплитуды гликемии AUC = 0,68 (чувствительность — 46,8 % (95 % ДИ 29,1; 65,3), специфичность — 86,4 % (95 % ДИ 75,0; 94,0),  $p = 0,0021$ ).

Известно, что ССП, назначаемые для коррекции углеводного обмена, потенцируют риски гипогликемических состояний, тем самым увеличивая ВГ и развитие диабетических осложнений. С учетом этого нами была проведена стратификация пациентов на 3 группы в зависимости от текущей схемы ССТ. Первую группу составили пациенты, получающие инсулинотерапию ( $n = 27$ ), вторую группу — пациенты, принимающие пероральные ССП ( $n = 32$ ), и третью группу — пациенты, получающие комбинацию пероральных ССП с инсулином ( $n = 33$ ). Далее проведен анализ данных с учетом схемы получаемой ССТ обследованных пациентов. Клинико-лабораторная характеристика обследуемых пациентов с учетом схемы ССТ представлена в таблице 5.

Таблица 5 — Клинико-лабораторная характеристика групп с учетом схемы ССТ

Показатель	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 33)
Возраст, лет	64,00 (56,00; 70,00)	63,00 (55,50; 66,00)	62,00 (57,00; 69,00)
Стаж заболевания, лет	17,00 (12,00; 20,00)*	10,00 (5,00; 14,00)^	14,00 (10,00; 18,00)
ИТМ, кг/м <sup>2</sup>	29,05 (26,67; 34,00)*	32,99 (29,35; 39,65)	35,94 (30,86; 41,00)#
HbA1c, %	8,10 (7,50; 9,50)	8,00 (6,10; 8,70)^	8,60 (7,80; 9,60)#
Средняя гликемия, ммоль/л	8,35 (7,60; 9,60)*	6,80 (6,15; 7,95)^	8,30 (7,20; 10,10)#
Максимальная гликемия, ммоль/л	10,80 (10,00; 12,50)*	8,45 (7,40; 10,15)^	11,00 (9,50; 13,00)#
Минимальная гликемия, ммоль/л	6,00 (5,60; 6,60)	5,25 (4,85; 6,05)^	6,30 (5,10; 7,30)
Глюкоза крови за 1 час до завтрака, ммоль/л	7,10 (5,80; 9,20)	7,05 (5,80; 8,65)	7,90 (5,80; 9,60)
Глюкоза крови через 2 часа после	8,70 (7,40; 11,30)*	8,45 (6,00; 11,10)	10,10 (8,30; 12,20)#

завтрака, ммоль/л			
Глюкоза крови через 2 часа после обеда, ммоль/л	8,30 (7,40; 11,30)*	7,00 (5,20; 9,30)	7,80 (6,90; 9,90)#
Глюкоза крови через 2 часа после ужина, ммоль/л	8,40 (6,90; 9,90)	6,70 (5,55; 9,10)	8,30 (6,60; 10,80)
Холестерин, ммоль/л	4,98 (4,36; 6,60)	5,10 (4,49; 5,80)	5,24 (4,50; 6,29)
ТГ, ммоль/л	1,68 (1,15; 2,42)	1,90 (1,26; 2,63)	1,85 (1,34; 3,03)
ЛПВП, ммоль/л	1,24 (1,00; 1,63)	1,26 (0,96; 1,69)	1,31(1,14; 1,49)
ЛПНП, ммоль/л	2,79 (1,90; 3,61)	2,26 (1,20; 2,94)	2,70 (1,40; 3,54)

\* — различие между 1-й и 2-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ^ — различие между 2-й и 3-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ); # — различие между 1-й и 3-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ )

При проведении сравнительного анализа между группами было отмечено, что у пациентов, в схему ССТ которых входит инсулинотерапия, более длительный стаж СД2, выше уровень HbA1c и среднесуточных значений гликемии в сравнении со 2-й группой ( $p < 0,05$ ). Наименьшее значение ИМТ отмечено в 1-й группе (29,05 (26,67; 34,00)) в отличие от 2-й и 3-й группы пациентов ( $p < 0,05$ ). По уровню гликемии самые низкие значения отмечались во 2-й группе через 2 часа после ужина (6,70 (5,55; 9,10) ммоль/л), а

максимальные значения — в 3-й группе через 2 часа после завтрака (10,10 (8,30; 12,20) ммоль/л), что согласуется с уровнем HbA1c. Независимо от схемы ССТ максимальные значения гликемии пришлось на постпрандиальный период времени (через 2 часа после завтрака,  $p < 0,05$ ). Различий по возрастному составу пациентов и липидному профилю между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Далее был проведен анализ показателей ВГ с учетом схемы ССТ (таблица 6).

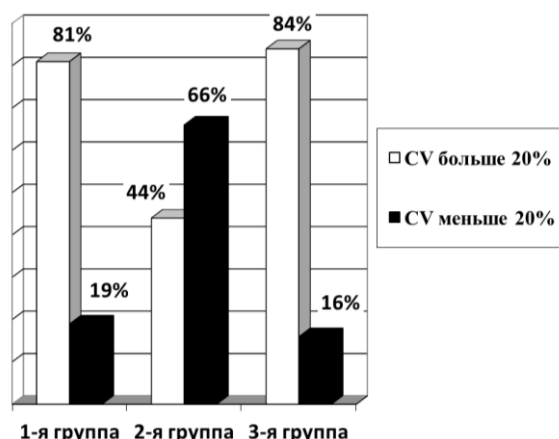
Таблица 6 — Показатели ВГ с учетом схемы ССТ

Показатель	1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 32)	3-я группа (n = 33)
Амплитуда гликемии, ммоль/л	4,80 (3,70; 6,30)*	3,15 (2,30; 4,20)^	4,90 (3,40; 6,50)#
CV, %	31,80 (22,90; 36,00)	22,85 (16,90; 28,40)^	26,70 (24,10; 30,60)
SD, ммоль/л	2,39 (1,86; 3,11)*	1,58 (1,15; 2,11)^	2,44 (1,70; 3,23)

\* — различие между 1-й и 2-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ); ^ — различие между 2-й и 3-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ ); # — различие между 3-й и 2-й группами статистически значимо ( $p < 0,05$ )

Проводя сравнение показателей ВГ между группами с учетом схемы ССТ, мы выяснили, что наименьшие значения были во 2-й группе (амплитуда гликемии — 3,15 ммоль/л, CV — 22,85 %, SD — 1,58 ммоль/л) в сравнении с 3-й группой ( $p < 0,05$ ), что обусловлено включением инсулина в схему ССТ. Показатель CV  $> 20$  %

отмечен у 84 % обследованных пациентов в 3-й группе (CV  $< 20$  % у 16 % обследованных пациентов,  $\chi^2 = 7,46$ ;  $p = 0,006$ ), у 81 % пациентов в 1-й группе (CV  $< 20$  % у 19 % обследованных пациентов,  $\chi^2 = 11,30$ ;  $p = 0,008$ ) и 44 % — во 2-й группе (CV  $< 20$  % у 66 % обследованных пациентов,  $\chi^2 = 0,33$ ;  $p = 0,563$ ), что отражено на рисунке 1.



**Рисунок 1 — Распределение степени выраженности показателя CV с учетом схемы ССТ**

Анализ полученных данных свидетельствует, что значимым критерием при оценке адекватности контроля СД2 наряду с HbA1c может быть ВГ. Проведя оценку влияния различных схем ССТ на показатели ВГ, можно сделать вывод, что у пациентов, применяющих пероральные ССП (сочетание группы сульфаниламочевины и бигуанидов), отмечается более низкая ВГ и тем самым снижен риск опасных гипогликемий. Расчет показателей ВГ при самоконтроле гликемии позволит улучшить индивидуальные целевые значения гликемии у пациентов с СД2 и откорректировать тактическую схему ССТ в амбулаторных условиях.

### Заключение

1. Высокая вариабельность гликемии отмечена у 78 % обследованных пациентов с СД2, факторами риска, повышающими вариабельность гликемии, являются применение инсулинотерапии в схеме ССТ и ИМТ менее 28,6 кг/м<sup>2</sup>.

2. Независимо от схемы ССТ постпрандиальная гипергликемия (через 2 часа после завтрака) обусловлена высокой вариабельностью гликемии.

3. Показатели вариабельности гликемии — SD и амплитуда гликемии являются оценочными показателями степени ВГ в постпрандиальный период, причем пороговое значение для средней гликемии — 7,6 ммоль/л, максимальной гликемии — 10,2 ммоль/л и 10,4 ммоль/л — для показателей SD и амплитуда гликемии соответственно.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике. *Сахарный Диабет*. 2010;3:6-13.
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
3. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability? *Diabetes Care*. 2003;26(10):2728-33. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728
4. Kohnert K, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse E, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(3):420-26. doi: 10.1016/j.diabres.2007.01.021
5. Климонтов ВВ. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете. *Кардиология*. 2018;58(10):80-87
6. Юрьева МЮ, Дворяшина ИВ. Значение гипергликемии и вариабельности гликемии у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности в зависимости от выраженности нарушений углеводного обмена. *Кардиология*. 2017;4(57):38-46
7. Zenari L. What are the preferred strategies for control of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):17-25. doi: 10.1111/dom.12143
8. Климонтов ВВ, Мякина НЕ. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный Диабет*. 2014;2:76-82. doi: 10.14341/DM2014276-82
9. Лаврова ЕА, Дианов ОА, Мальцев ВВ. Вариабельность гликемии у детей с сахарным диабетом 1-го типа [Электронный ресурс]. *Современные Проблемы Науки и Образования*. 2018;4. [дата обращения: 2020 июнь 23]. Режим доступа: <http://science.education.ru/ru/article/view?id=27976>
10. Трухачева НВ. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica [Электронный ресурс]. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 384 с. Режим доступа: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425671.html>

## REFERENCES

1. Dedov II. Saharnyj diabet: razvitie tekhnologij v diagnostike, lechenii i profilaktike. *Saharnyj Diabet*. 2010;3:6-13. (In Russ.)
2. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
3. Derr R, Garrett E, Stacy GA, Saudek CD. Is HbA1c Affected by Glycemic Instability. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2728-33. doi: 10.2337/diacare.26.10.2728
4. Kohnert K, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse E, et al. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(3):420-26. doi: 10.1016/j.diabres.2007.01.021
5. Klimontov VV. Vliyanie variabel'nosti glikemii na risk razvitiya serdechno-sosudistykh oslozhnenij pri sahar-nom diabete. *Kardiologiya*. 2018;58(10):80-7. (In Russ.)
6. YU'r'eva MYU, Dvoryashina IV. Znachenie giper-glikemii i variabel'nosti glikemii u pacientov s dekom-pensaciej hronicheskoy serdechnoj nedostat-ochnosti v zavisimosti ot vyrazhennosti narushenij uglevodnogo obmena. *Kardiologiya*. 2017;4(57):38-46. (In Russ.)
7. Zenari L. What are the preferred strategies for control of glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):17-25. doi:10.1111/dom.12143
8. Klimontov VV, Myakina NE. Variabel'nost' glikemii pri sahar-nom diabete: instrument dlya ocenki kachestva glikemicheskogo kontrolya i riska oslozhnenij. *Saharnyj Diabet*. 2014;2:76-82. doi: 10.14341/DM2014276-82 (In Russ.)
9. Lavrova EA, Dianov OA, Mal'cev VV. Variabel'nost' glikemii u detej s sahar-nym diabetom 1-go tipa [Elektronnyj resurs]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;4. [data obrashcheniya: 2020 iyun' 23]. Rezhim dostupa: <http://science.education.ru/ru/article/view?id=27976> (In Russ.)
10. Truhacheva NV. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s primeneniem paketa Statistica [Elektronnyj resurs]. Moskva, RF: GEOTAR-Media; 2013. 384 s. Rezhim dostupa: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425671.html> (In Russ.)

Поступила 06.07.2020

Received 06.07.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

## Сведения об авторах:

Махлина Елена Семеновна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [mahlina.elena@yandex.by](mailto:mahlina.elena@yandex.by); <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

Навменова Яна Леонидовна — врач-эндокринолог (заведующий) эндокринологического отделения ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [yano4ka.n@mail.ru](mailto:yano4ka.n@mail.ru).

Кононова Оксана Николаевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [okko2019@yandex.ru](mailto:okko2019@yandex.ru).

## Автор, ответственный за переписку:

Махлина Елена Семеновна — e-mail: [mahlina.elena@yandex.by](mailto:mahlina.elena@yandex.by)

## Information about authors:

Elena S. Makhlina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.1 with the course of Endocrinology of the EI «Gomel State Medical University», e-mail: [mahlina.elena@yandex.by](mailto:mahlina.elena@yandex.by); <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>

Yana L. Navmenova — endocrinologist (head) of the Endocrinology Ward of Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology; Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.1 with the course of Endocrinology of the EI «Gomel State Medical University», e-mail: [yano4ka.n@mail.ru](mailto:yano4ka.n@mail.ru).

Oksana N. Kononova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine No.2 of the EI «Gomel State Medical University», e-mail: [okko2019@yandex.ru](mailto:okko2019@yandex.ru).

## Corresponding author:

Elena S.Makhlina — e-mail: [mahlina.elena@yandex.by](mailto:mahlina.elena@yandex.by)

УДК [579:615.33]:616-001.4-002.3

## МОНИТОРИНГ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ ПРОБЛЕМНЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ

© С. Д. ФЕДЯНИН, В. К. ОКУЛИЧ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить изменения в резистентности проблемных микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам у пациентов с гнойными ранами.

**Материал и методы.** На базе бактериологической лаборатории в 2006–2007 и в 2019–2020 годах обследованы бактериологическим методом, соответственно, 92 и 99 пациентов с гнойными ранами различных локализаций. Были использованы стандартные бактериологические методы.

**Результаты.** За 13 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре грамотрицательных проблемных микроорганизмов у пациентов с гнойными ранами. Отмечается достоверное увеличение удельного веса *K. pneumoniae* примерно в 8 раз, *A. baumannii* — примерно в 9 раз. При этом доля MRSA не изменилась. Наиболее эффективными против MRSA оказались ванкомицин, линезолид, тигециклин — 0 % резистентных изолятов; против *K. pneumoniae* — колистин (0 %), тигециклин (8,33 %); в отношении *P. aeruginosa* — колистин (0 %), дорипенем (45,45 %); в отношении *A. baumannii* — ампициллин + сульбактам (0 %), колистин (0 %).

**Заключение.** При инфекциях, вызванных MRSA, в качестве препарата выбора необходимо рекомендовать гликопептиды (ванкомицин), а резерва — оксазолидиноны (линезолид) и глицилциклины (тигециклин); *K. pneumoniae* — колистин и тигециклин; *P. aeruginosa* — карбапенемы (дорипенем) и колистин; *A. baumannii* — пенициллины или цефалоспорины с сульбактамом (ампициллин + сульбактам) и колистин.

**Ключевые слова:** резистентность, гнойные раны, стафилококки, псевдомонады, клебсиеллы, ацинетобактеры.

**Вклад авторов:** Федянин С.Д., Окулич В.К.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Федянин С.Д., Окулич В.К. Мониторинг резистентности к антибиотикам проблемных микроорганизмов у пациентов с гнойными ранами. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):69–74

## MONITORING OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PROBLEM MICROORGANISMS IN PATIENTS WITH PURULENT WOUNDS

© SERGEI D. FEDYANIN, VITALY K. OKULICH

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study changes in the resistance of problem microorganisms to antibacterial drugs in patients with purulent wounds.

**Material and methods.** On the basis of a bacteriological laboratory, within 2006–2007 and 2019–2020, 92 and 99 patients with purulent wounds of various locations, respectively, were examined by the standard bacteriological methods.

**Results.** For the past 13 years, significant changes have occurred in the etiological structure of gram-negative problem microorganisms in patients with purulent wounds. Reliably significant increases were found in the share of *K. pneumoniae* — about 8 times, and *A. baumannii* — about 9 times. However, the proportion of MRSA has not changed.

The most effective drugs for MRSA were vancomycin, linezolid, tigecycline — 0 % of resistant isolates; for *K. pneumoniae* — colistin (0 %), tigecycline (8.33 %); for *P. aeruginosa* — colistin (0 %), doripenem (45.45 %); for *A. baumannii* — ampicillin + sulbactam (0 %), colistin (0 %).

**Conclusions.** For infections caused by MRSA, glycopeptides (vancomycin) should be recommended as the drug-of-choice, and the reserve drugs — oxazolidinones (linezolid) and glycylicyclins (tigecycline); *K. pneumoniae* — colistin and tigecycline; *P. aeruginosa* — carbapenems (doripenem) and colistin; *A. baumannii* — penicillins or cephalosporins with sulbactam (ampicillin + sulbactam) and colistin.

**Key words:** resistance, purulent wounds, staphylococci, pseudomonads, klebsiellas, acinetobacters.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

### FOR CITATION:

Fedyanin SD., Okulich VK. Monitoring of antibiotic resistance in problem microorganisms in patients with purulent wounds. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):69–74. (In Russ.)

### Введение

Микробиота играет существенную роль в формировании воспалительных процессов и осложнений у пациентов хирургического профиля. Данные об этиологической роли представителей микромира значитель-

но расширились за последние 20–30 лет. Гноеродные микроорганизмы не являются единственными, приводящими к развитию инфекционной патологии. Важную роль в развитии инфекционных заболеваний у человека играют простейшие, вирусы и грибы. Начинают лидировать новые пред-

ставители микрофлоры и вирусы с высокопатогенными свойствами [1, 2].

Состав микроорганизмов, вызывающих гнойные и воспалительные процессы, а также осложнения, характеризуется большим разнообразием, наличием микробных ассоциаций. Золотистый стафилококк, коагулазоотрицательный стафилококк (КОС), энтерококк, кишечная палочка, синегнойная палочка и энтеробактер чаще всего вегетируют на поверхности ран без учета облигатных анаэробов. У амбулаторных и госпитализированных пациентов лидирующие позиции могут занимать представители семейства *Enterobacteriaceae* (60,8 %). Среди них кишечная палочка встречается примерно в 30,6 % случаев, клебсиелла — в 25,7 % [2, 3, 4].

В 40-е годы прошлого века представители стрептококков высевались примерно в 50 % случаев, а стафилококков — примерно в 40 % случаев. Палочка сине-зеленого гноя встречалась относительно редко. С появлением антибиотикорезистентности изменялся и этиологический состав микроорганизмов. Стали появляться микробные ассоциации. В начале 50-х годов доля стрептококков уменьшилась. Начал становиться лидером род *Staphylococcus* и составлять около 70 % структуры патогенов. Доля грамотрицательной микрофлоры составляла 25–30 % [2, 3].

В конце 70-х – начале 80-х годов основная роль в микробном сообществе хирургической инфекции принадлежала грамотрицательной микрофлоре. С конца 80-х годов представители грамположительной микрофлоры вновь начали выходить на первый план среди микроорганизмов. Неадекватное применение противомикробных препаратов, а иногда и иррациональное, в частности цефалоспоринов третьего поколения, отрицательно влияло на рост доли грамотрицательной микрофлоры, приводя к выходу на передний план в этиологической структуре возбудителей гнойных процессов стафилококка и стрептококка. Увеличение числа пациентов с тяжелыми хирургическими инфекциями и сепсисом привело к росту частоты инфекций, вызванных кокками с лекарственной устойчивостью, в конце 90-х годов [1, 2, 5].

Микробные инфекции человека настоящего времени, вызванные грампозитивной микрофлорой, продолжают быть в лидерах в стационарах и поликлиниках. Сегодня они вызываются стафилококками, стрептококками, энтерококками. Преобладают золотистый стафилококк, *S. pyogenes*. На их долю в

микробном пейзаже приходится более 50 % случаев [5, 6, 7].

Пациенты с сахарным диабетом имеют низкую устойчивость к вирусным, грибковым и бактериальным инфекциям, которые чрезвычайно серьезны и часто смертельны. В микробных ассоциациях, выделяемых из ран, присутствуют золотистый стафилококк (35 %), КОС, энтеробактерии. В процессе нахождения в стационаре происходит смена грампозитивной флоры на грамотрицательную. Синегнойная палочка присутствует в посевах в 3,7 % случаев и появляется на 4-5 неделе госпитализации [5, 8].

Резистентность к антибактериальным лекарственным средствам весьма распространена в странах Европы. Резистентные изоляты бактерий распространяются в стационарах и амбулаториях. Это часто приводит к внутригоспитальному инфицированию с развитием тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* в настоящее время характеризуются множественной резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам, включая препараты из группы карбапенемов. Достаточно распространенным явлением стала панрезистентность [5, 7, 8].

В 2008 году в РБ отмечено появление штаммов палочки сине-зеленого гноя, продуцирующих карбапенемазы. Данные штаммы распространились в лечебных учреждениях РБ и РФ. В то же время утрата порина OgrD внешней мембраны у синегнойной палочки является одним из основных механизмов устойчивости к карбапенемам [3, 9].

Для рациональной антимикробной терапии важно изучить этиологическую структуру и резистентность микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания и осложнения. В связи с этим необходимо проводить мониторинг резистентности микрофлоры в различных отделениях и стационарах [1, 2, 4].

### **Цель исследования**

Изучить изменения в резистентности проблемных микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам у пациентов с гнойными ранами.

### **Материал и методы**

На базе бактериологической лаборатории в 2006–2007 и в 2019–2020 годах обследованы бактериологическим методом, соответственно, 92 и 99 пациентов с гной-

ными ранами различных локализаций. Пациенты проходили стационарное лечение в отделении гнойной хирургии УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Раневое отделяемое забиралось тампоном из ваты. Тампон помещался для транспортировки в бактериологическую лабораторию в стерильную пробирку. Для выделения стафилококков применялся агар ЖСА, энтеробактерий — среда Эндо, псевдомонад — среда ЦПХ.

Определение видовой принадлежности проводилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ID 32 STAPH — для стафилококков, ID 32 E — для энтеробактерий, ID 32 GN — для грамотрицательных палочек и разработанных нами тест-систем ИД-ЭНТ — для энтеробактерий.

Определение резистентности микроорганизмов проводилось в автоматическом режиме на биохимическом анализаторе ATB Expression bioMerieux с использованием тест-систем: ATB STAPH — для стафилококков, ATB PSE — для псевдомонад, rapid ATB E — для энтеробактерий и разработанных нами тест-систем АБ-СТАФ, АБ-ПСЕВ, АБ-ЭНТЕР, АБ-ГРАМ — для стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного обеспечения «Statistica», 10.0 и Microsoft

Office Excel, 2016. Результаты выражали в процентах (%) — n (%). Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок проводилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В 2006–2007 годах у 92 пациентов с раневой инфекцией были выделены 64 (56,64 %) изолята семейства стафилококков, которые идентифицированы как *S. aureus* — 49 изолятов (43,36 %) и КОС — 15 изолятов (13,27 %). *S. epidermidis* высеян в 3 случаях (2,65 %).

В 2019–2020 годах у 99 пациентов с раневой инфекцией были выделены 70 (42,68 %) изолятов семейства стафилококков: *S. aureus* — 56 изолятов (34,15 %) и эпидермальный стафилококк — 14 (8,54 %).

За последние 13 лет доля стафилококков в этиологической структуре раневой инфекции достоверно уменьшилась на 13,96 % ( $p < 0,05$ ). Отмечается незначительный рост удельного веса мезитиллин-резистентного золотистого стафилококка (*MRSA*). Так, на их долю в 2007 году приходилось 92 % изолятов золотистого стафилококка, а в 2020 году — 94 % ( $p > 0,05$ ). Показатели динамики резистентности *MRSA* представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Динамика резистентности *MRSA*

Антибиотик	2007 г. R, %	2020 г. R, %	p
Амикацин	69,23	42,86	> 0,05
Клиндамицин	46,15	86,67	< 0,05
Офлоксацин	6,67	100	< 0,05
Левифлоксацин	—	100	
Линезолид	—	0	
Ванкомицин	0	0	> 0,05
Тигециклин	—	0	

Минимальные подавляющие концентрации МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> тигециклина составили 0,05 мкг/мл.

За время проведения мониторинга отмечалось достоверное увеличение резистентности к клиндамицину, офлоксацину. В качестве препарата выбора необходимо рекомендовать гликопептиды (ванкомицин), а резерва — оксазолидиноны (линезолид) и глицилциклины (тигециклин).

В 2006–2007 годах на долю энтеробактерий в микробном пейзаже раневой ин-

фекции приходилось 21,24 %, *P. aeruginosa* — 13,27 %, *A. baumannii* — 1,77 %.

Видовой состав основных представителей энтеробактерий включал: *P. mirabilis* — 7,08 %, *E. cloacae* — 5,31 %, *E. coli* — 1,77 %, *K. pneumoniae* — 1,77 %.

В 2019–2020 годах на долю энтеробактерий в микробном пейзаже раневой инфекции приходилось 26,23 %, *A. baumannii* — 16,46 %, *P. aeruginosa* — 14,63 %.

Энтеробактерии были представлены следующими видами: *K. pneumoniae* — 14,02 %, *P. mirabilis* — 6,71 %, *E. coli* — 5,49 %.



Из полученных данных видно, что за время мониторинга произошли существенные изменения в этиологической структуре грамотрицательных проблемных возбудителей у пациентов с гнойными ранами.

Примерно в 8 раз (на 12,25 %;  $p < 0,05$ ) увеличилась доля *K. pneumoniae*, в 9 раз (на 14,69 %;  $p < 0,05$ ) — *A. baumannii*.

Показатели динамики резистентности *K. pneumoniae* представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Динамика резистентности *K. pneumoniae*

Антибиотик	2007 год R, %	2020 год R, %	p
Амоксициллин + клавуланат	36,36	90	< 0,05
Цефтриаксон	36,36	100	< 0,05
Цефепим	27,27	100	< 0,05
Амикацин	18,18	72,73	< 0,05
Имипенем	18,18	72,73	< 0,05
Меропенем	9,09	72,73	< 0,05
Офлоксацин	27,27	100	< 0,05
Ципрофлоксацин	9,09	100	< 0,05
Левифлоксацин	—	100	
Колистин	—	0	
Тигециклин	—	8,33	

Минимальные подавляющие концентрации МПК<sub>50</sub> и МПК<sub>90</sub> тигециклина составили 1,4 и 1,2 мкг/мл.

За 13 лет *K. pneumoniae* приобрела практически панрезистентность. В каче-

стве препарата выбора необходимо использовать полимиксины (колистин), а резерва — глицилциклины (тигециклин).

Показатели динамики резистентности *P. aeruginosa* представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Динамика резистентности *P. aeruginosa*

Антибиотик	2007 год R, %	2020 год R, %	p
Цефтазидим	100	81,82	> 0,05
Цефепим	14,29	90,91	< 0,05
Пиперациллин + тазобактам	60	66,67	> 0,05
Амикацин	50	81,82	> 0,05
Имипенем	10,71	100	< 0,05
Меропенем	9	100	< 0,05
Дорипенем	—	45,45	
Офлоксацин	80	100	< 0,05
Ципрофлоксацин	50	87,5	> 0,05
Левифлоксацин	—	90,91	
Колистин	—	0	

Синегнойная палочка характеризовалась высоким уровнем резистентности, включая имипенем и меропенем. Из группы карбапенемов сохраняет активность дорипенем. При отсутствии чувствительности к карбапенемам в качестве препарата резерва необходимо рекомендовать назначение колестилина.

Показатели динамики резистентности *A. baumannii* представлены в таблице 4.

За время мониторинга ацинетобактер приобрел резистентность к амикацину, Таблица 4 — Динамика резистентности *A. baumannii*

карбапенемам, фторированным хинолонам. В качестве препарата выбора необходимо рекомендовать назначение пенициллинов или цефалоспоринов с сульбактамом (ампициллин + сульбактам), резерва — колестилина.

На основании данных проведенного мониторинга резистентности разработан протокол терапии инфекций, вызванных проблемными микроорганизмами (таблица 5).

Антибиотик	2007 год R, %	2020 год R, %	p
Ампициллин + сульбактам	—	0	
Цефтазидим	100	85,71	> 0,05

Пиперациллин + тазобактам	60	66,67	> 0,05
Амикацин	33,33	85,71	< 0,05
Имипенем	0	100	< 0,05
Меропенем	0	85,71	< 0,05
Дорипенем	—	80	
Офлоксацин	80	100	< 0,05
Ципрофлоксацин	25	83,33	< 0,05
Левифлоксацин	—	92,86	
Колистин	—	0	

Таблица 5 — Протокол терапии инфекций, вызванных проблемными микроорганизмами

Микроорганизм	Антибиотик выбора	Антибиотик резерва
<i>MRSA</i>	Ванкомицин	Линезолид, тигециклин
<i>K. pneumoniae</i>	Колистин	Тигециклин
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы (дорипенем)	Колистин
<i>A. baumannii</i>	Пенициллины или цефалоспорины с сульбактамом (ампициллин + сульбактам)	Колистин

Наше исследование подтвердило, что в отделениях, где лечатся пациенты с хирургической инфекцией, должен проводиться мониторинг этиологической структуры микроорганизмов. Его результаты должны стать основой для разработки действующих моделей рационального использования антимикробных лекарственных средств с целью ограничения роста бактериальной резистентности.

### Заключение

1. За 13 лет произошли существенные изменения в этиологической структуре грамотрицательных проблемных микроорганизмов у пациентов с гнойными ранами. Отмечается достоверное увеличение удельного веса *K. pneumoniae* примерно в 8 раз, *A. baumannii* — примерно в 9 раз. При этом доля *MRSA* не изменилась.

2. За время мониторинга значительно увеличилась резистентность проблемных возбудителей практически ко всем антибактериальным лекарственным средствам.

3. Полученные результаты необходимо учитывать при проведении антибиотикотерапии у пациентов с гнойными ранами.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гельфанд БР. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Москва, РФ: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2017. 408 с.
2. Гельфанд БР, Кубышкин ВА, Козлов РС, Хачатрян НН. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации. Москва, РФ: Изд-во МАИ; 2015. 109 с.
3. Яковлев СВ, Сидоренко СВ, Рафальский ВВ, Спичак ТВ. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические ре-

комендации. Москва, РФ: Изд-во «Пре100 Принт»; 2016. 144 с.

4. Косинец АН, Косинец ВА, Стручков ЮВ. Инфекция в хирургии. Минск, РБ; 2012. 496 с.
5. Jasemi S, Douraghi M, Adibhesami H, Zeraati H, Rahbar M, Boroumand MA, Aliramezani A, Ghourchian S, Mohammadzadeh M. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period. *Lett Appl Microbiol* 2017;63(6):466-72. doi: 10.1111/lam.12669.
6. Mukhopadhyay C. Infection Control in Intensive Care Units. *Indian J Respir Care*. 2018;7:14-21. doi: 10.4103/ijrc.ijrc\_9\_17
7. Лазарева ИВ, Агеевец ВА, Ершова ТА, Зуева ЛП, Гончаров АЕ, Дарына МГ, Светличная ЮС, Усков АН, Сидоренко СВ. Распространенность и антибактериальная резистентность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, в Санкт-Петербурге и некоторых других регионах Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61:11-12.
8. Hamprecht A, Gottig S. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6(4):425-38. doi: 10.1007/s40506-014-0029-x
9. Лагун АВ, Жаворонок СВ. Молекулярно-генетическая технология выявления резистентности энтеробактерий к бета-лактамам антибиотикам на основе геноиндикации бета-лактамаз расширенного спектра. *Лабораторная Диагностика*. 2012;2:74-85.

### REFERENCES

1. Gel'fand BR. Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya i lechenie. Moskva, RF: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo»; 2017. 408 p. (in Russ.)
2. Gel'fand BR, Kubyshkin VA, Kozlov RS, Hachatryan NN. Hirurgicheskie infekcii kozhi i myagkih tkanej : Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Moskva, RF: Izd-vo MAI; 2015. 109 p. (in Russ.)
3. Yakovlev SV, Sidorenko SV, Rafal'skij VV, Spichak TV. Strategiya i taktika racional'nogo primeneniya antimikrobnih sredstv v ambulatornoj praktike: Evrazijskie klinicheskie rekomendacii. Moskva, RF: Izd-vo «Pre100 Print»; 2016. 144 p. (in Russ.)

4. Kosinec AN, Kosinec VA, Struchkov UV. Infekciya v hirurgii. Minsk, RB; 2012. 496 p. (in Russ.)
5. Jasemi S, Douraghi M, Adibhesami H, Zeraati H, Rahbar M, Boroumand MA, Aliramezani A, Ghourchian S, Mohammadzadeh M. Trend of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the remaining therapeutic options: a multicenter study in Tehran, Iran over a 3-year period. *Lett Appl Microbiol* 2017;63(6):466-72. doi: 10.1111/lam.12669
6. Mukhopadhyay C. Infection Control in Intensive Care Units. *Indian J Respir Care*. 2018;7:14-21. doi: 10.4103/ijrc.ijrc\_9\_17
7. Lazareva IV, Ageev VA, Ershova TA, Zueva LP, Goncharov AE, Dar'ina MG, Svetlichnaya US, Uskov AN, Sidorenko SV. Rasprostranennost' i antibakteri-  
al'naya rezistentnost' gramotricatel'nyh bakterij, producentov karbapenemaz, v Sankt-Peterburge i nekotoryh drugih regionah Rossijskoj Federacii. *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2016;61:11-12. (in Russ.)
8. Hamprecht A, Gottig S. Treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6(4):425-38. doi: 10.1007/s40506-014-0029-x
9. Lagun LV, Zhavoronok SV. Molekulyarno-geneticheskaya tekhnologiya vyyavleniya rezistentnosti enterobakterij k beta-laktamnym antibiotikam na osnove genoindikacii beta-laktamaz rasshirenogo spektra. *Laboratornaya Diagnostika*. 2012;2:74-85. (in Russ.)

Поступила 16.07.2020

Received 16.07.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Федянин Сергей Дмитриевич — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>

Окулич Виталий Константинович — к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической микробиологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; e-mail: vokul@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>

#### Автор, ответственный за переписку:

Федянин Сергей Дмитриевич — e-mail: fedyanin-1977@mail.ru

#### Information about authors:

Sergei D. Fedyanin — Assistant lecturer at the Department of Hospital Surgery of the EE «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»; e-mail: fedyanin-1977@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4771-4724>

Vitaly K. Okulich — Assistant lecturer at the Department of Clinical Microbiology of the EE «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»; e-mail: vokul@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>

#### Corresponding author:

Sergei D. Fedyanin — e-mail: fedyanin-1977@mail.ru

## У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

© С. В. ЗЫБЛЕВА, С. Л. ЗЫБЛЕВ

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить динамику показателей CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> даблпозитивных и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> даблнегативных Т-лимфоцитов у пациентов при трансплантации почки.

**Материалы и методы.** Из 197 реципиентов почечного трансплантата сформировано три группы: ПФТ — с первично удовлетворительной функцией трансплантата, ДФТ — с первичной дисфункцией, ОПТ — с первичной дисфункцией и гистологически подтвержденным отторжением трансплантата. Изучали уровень CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (ДП) и CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (ДН) Т-лимфоцитов перед операцией, на 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 90-е сутки после операции.

**Результаты.** На протяжении месяца после операции в группе ПФТ отмечено снижение относительного уровня ДН Т-лимфоцитов, а в группах ДФТ и ОПТ данный показатель значительно увеличился. К 90-м суткам в группе ДФТ содержание ДН Т-лимфоцитов осталось без изменений, а в группе ПФТ отмечен статистически достоверный рост данной субпопуляции. Абсолютное содержание ДН Т-лимфоцитов в группе ПФТ на 1-е и 7-е сутки было ниже, чем в группе ОПТ. На 90-е сутки статистически значимой разницы по абсолютному количеству ДН Т-лимфоцитов между группами реципиентов не было.

Во всех группах отмечено снижение ДП Т-лимфоцитов в 1-е сутки, однако в группе ПФТ относительный уровень был значительно выше, с сохранением данной тенденции на протяжении 3 месяцев. Между группами ДФТ и ОПТ статистически достоверных различий не было. Абсолютное количество ДП Т-лимфоцитов в группе ПФТ весь период наблюдения был значительно выше, чем в группах ДФТ и ОПТ.

**Заключение.** В группе ПФТ отмечается снижение показателей ДН Т-лимфоцитов на фоне роста уровня ДП Т-лимфоцитов в течение первых 3 месяцев. В группе ДФТ и ОПТ выявлен рост уровня ДН Т-лимфоцитов на фоне снижения показателей ДП Т-лимфоцитов на протяжении 90 суток после операции.

**Ключевые слова:** CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>, Т-лимфоциты, трансплантация почки.

**Вклад авторов:** Зыблева С.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Зыблев С.Л.: сбор материала и создание базы данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Зыблева СВ, Зыблев СЛ. Динамика минорных субпопуляций Т-лимфоцитов у пациентов при трансплантации почки. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):75–83

## DYNAMICS OF MINOR T-LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN PATIENTS UNDERGOING KIDNEY TRANSPLANTATION

© SVETLANA V. ZYBLEVA, SERGEY L. ZYBLEV

Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to study the dynamics of the indicators of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double-positive and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> double-negative T-lymphocytes in patients who underwent kidney transplantation.

**Material and methods.** Three groups were formed out of 197 allograft recipients. PGF group consisted of patients with primary satisfactory graft function. PGD group — with primary graft dysfunction. GR group — with primary graft dysfunction and histologically confirmed graft rejection. We studied the CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (DP) and CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> (DN) T-lymphocyte levels before the transplantation, and on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, 7<sup>th</sup>, 30<sup>th</sup>, and 90<sup>th</sup> days after the transplantation.

**Results.** Within a month after the transplantation we noted a decrease in the relative DN T-lymphocyte level in the PGF group, while in the PGD and GR groups this indicator significantly increased. By the 90<sup>th</sup> day, the count of DN T-lymphocytes had remained unchanged in the PGD group, while there had been a statistically significant increase of this subpopulation in the PGF group. The absolute counts of DN T-lymphocytes in the PGF group on the 1<sup>st</sup> and 7<sup>th</sup> days were lower than in the GR group. On the 90<sup>th</sup> day, there was no statistically significant difference in the absolute number of DN T-lymphocytes in the recipient groups.

In all the groups, there was a decrease in the number of DP T-lymphocytes on the 1<sup>st</sup> day, however, in the PGF group, the relative level was significantly higher. This tendency retained for 3 months. There were no statistically significant differences between the PGD and GR groups. The absolute number of DP T-lymphocytes in the PGF group during the entire observation period was significantly higher than in the PGD and GR groups.

**Conclusion.** We noted a decrease in the indicators of DN T-lymphocytes in the PGF group associated with the increase in the DP T-lymphocyte level within the first three months. In the PGD and GR groups, an increase in the DN T-lymphocyte level was revealed due to a decrease in the indicators of DP T-lymphocytes within 90 days after transplantation.

**Key words:**  $CD3^+CD4^+CD8^+$ ,  $CD3^+CD4^-CD8^-$ , T-lymphocytes, kidney transplantation.

**Author contributions:** Zybleva S.V.: research concept and design, collecting material and creating a database, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Zyblev S.L.: collecting material and creating a database, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Zybleva SV., Zyblev SL. Dynamics of minor T-lymphocyte subpopulations in patients undergoing kidney transplantation. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):75–83. (In Russ.)

## Введение

Одну из ключевых ролей в процессах, протекающих в организме при попадании чужеродного антигена, играют Т-клетки, а именно Т-хелперы.  $CD4^+$ Т-лимфоциты участвуют в адаптивных реакциях иммунной системы, а также в поддержании иммунологического гомеостаза. Способность иммунной системы дифференцировать собственные антигены от чужеродных имеет решающее значение при формировании иммунного ответа на донорскую ткань. Даже при применении стандартных схем иммуносупрессивной терапии пересадка аллотрансплантата является сложным процессом, который часто сопровождается активацией регуляторных Т-клеток. Выделяют несколько подмножеств регуляторных Т-клеток: клетки, экспрессирующие forkhead box P3 ( $Foxp3^+$ Tregs), и Т-регуляторные клетки 1 типа (Tr1). Клетки Tr1 индуцируются на периферии независимо от  $Foxp3$ . В свою очередь клетки  $Foxp3^+$ Tregs отличаются от других подмножеств  $CD4^+$ Т-клеток уникальным профилем продуцируемых цитокинов, в том числе интерлейкина-10 (ИЛ-10) — мощного иммуносупрессивного цитокина. Однако продукция Tr1-клетками ИЛ-10 пока не доказана. Способность Tr1-лимфоцитов участвовать в подавлении нежелательных иммунных реакций как к патогенным, так и непатогенным антигенам связывают с формированием долгосрочной толерантности [1, 2, 3].

Регуляторные Т-лимфоциты наряду с фактором транскрипции  $Foxp3$  экспрессируют высокие уровни интерлейкина-2 (ИЛ-2) — рецептора альфа цепи CD25. В современной трансплантологии ведутся исследова-

ния по применению  $Foxp3^+$ Tregs с целью достижения иммунологической толерантности, для уменьшения или отказа от иммуносупрессивной терапии, а также лечения острого отторжения трансплантата. Ключевым вопросом в клиническом использовании  $Foxp3^+$ Tregs является эффективное увеличение их содержания либо за счет роста числа эндогенных  $Foxp3^+$ Tregs, либо путем прямой инфузии экзогенных Т-лимфоцитов [4].

В настоящее время среди регуляторных Т-лимфоцитов выделяют еще ряд субпопуляций, одной из которых является субпопуляция дабланегативных  $CD3^+CD4^-CD8^-$  Т-лимфоцитов (ДН Т-лимфоциты), составляющих около 3 % от общего числа периферических Т-клеток. Известна способность ДН Т-лимфоцитов вовлекаться в воспалительные реакции при аутоиммунных / воспалительных состояниях [5]. Описано свойство ДН Т-лимфоцитов ингибировать антигенспецифические ауто-, алло- или ксенореактивные  $CD8^+$ лимфоциты,  $CD4^+$ Т-лимфоциты или В-лимфоциты [6, 7, 8]. Однако механизмы, с помощью которых ДН Т-лимфоциты опосредуют антигенспецифическую супрессию, остаются малоизученными. Рядом исследователей описано подавление иммунного ответа ДН Т-лимфоцитами путем прямого цитолиза активированных антигенспецифических Т-эффекторных клеток [7, 9]. Также одним из механизмов иммуносупрессии является торможение ДН Т-лимфоцитами экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86 на аллогенных дендритных клетках, активированных липополисахаридом. Кроме того, ДН Т-лимфоциты способны индуцировать гибель антигенспецифических дендритных клеток посредством Fas-FasL-взаимодействия [10].

К регуляторным Т-лимфоцитам относится также субпопуляция CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> даблпозитивных Т-лимфоцитов (ДП Т-лимфоциты). К настоящему времени установлено, что представители данной субпопуляции являются высокодифференцированными клетками памяти [11]. Рост количества ДП Т-лимфоцитов остается во многом необъяснимым, однако есть предположение, что эти клетки играют значимую роль в реакциях адаптивного иммунитета. Так, имеются данные о повышении уровня ДП Т-лимфоцитов при длительной антигенной стимуляции, при персистирующей патологии и некоторых вирусных инфекциях [11, 12, 13].

### Цель исследования

Изучить динамику уровня даблпозитивных и даблнегативных Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки.

### Материал и методы

В исследование включены 197 реципиентов трансплантата почки, которым выполнена трансплантация аллогенной почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ». Исследование соответствовало критериям Хельсинкской декларации 1975 года, одобрено комитетом по этике ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» (протокол

№ 5 от 02.12.2013 г.). Пациенты сравниваемых групп не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, виду проводимого диализа до трансплантации и времени ишемии (таблица 1).

Из 197 реципиентов первичного почечного аллотрансплантата с первично удовлетворительной функцией (ПФТ) был 101 пациент (51,27 %), в группе с первичной дисфункцией почечного трансплантата (ДФТ) было 82 пациента (42,62 %). В третью группу (n = 14) вошли пациенты с первичной дисфункцией трансплантата и гистологически подтвержденным отторжением почечного трансплантата (ОПТ) (7,10 %). В качестве группы сравнения участвовали 90 практически здоровых пациентов.

Основными причинами развития терминальной стадии хронической болезни почек являлись: хронический гломерулонефрит (56,35 %), поликистоз почек (14,21 %), сахарный диабет (8,12 %), хронический пиелонефрит (7,61 %), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (5,08 %), врожденные аномалии развития мочевых путей (4,06 %), другие причины (4,57 %).

Для определения иммунологических особенностей реципиентов почечного трансплантата применяли методику проточной цитометрии с применением многократного поступательного гейтирования.

Иммунологическое обследование пациентов проводилось перед операцией, на 1-е, 3-и, 7-е, 30-е и 90-е сутки после операции.

Таблица 1 — Пол и возраст пациентов, вид диализа, время ишемии в сравниваемых группах

Группа	Возраст, лет, М ДИ [-95 %; +95 %]	Пол, n (%)	Вид диализа, n (%)	Время ишемии, час, М ДИ [-95%; +95%]
Всего (n = 197)	45,85 [44,12; 47,58]	Жен. — 75 (38,07 %), Муж. — 122 (61,93 %)	ГД — 157 (79,70 %) ПД — 37 (18,78 %) ДД — 3 (1,52 %)	12,38 [11,77; 13,00]
Группа ПФТ (n = 101)	45,46 [42,92; 47,99]	Жен. — 38 (37,62 %) Муж. — 63 (62,38 %)	ГД — 76 (75,25 %) ПД — 23 (22,77 %) ДД — 2 (1,98 %)	11,93 [11,11; 12,75]
Группа ДФТ (n = 82)	46,32 [43,67; 48,97]	Жен. — 28 (34,15 %) Муж. — 54 (65,85 %)	ГД — 69 (84,15 %) ПД — 12 (14,63 %) ДД — 1 (1,22 %)	12,58 [11,62; 13,55]
Группа ОПТ (n = 14)	45,93 [39,92; 51,94]	Жен. — 9 (64,29 %) Муж. — 5 (35,71 %)	ГД — 12 (85,71 %) ПД — 2 (14,29 %)	13,85 [10,89; 16,81]
Сравнение показателей	p = 0,919 Kruskal-Wallis test	p = 0,100 Pearson Chi-square	p = 0,613 Pearson Chi-square	p = 0,245 Kruskal-Wallis test

### Методика определения относительного и абсолютного количества субпопуляций Т-лимфоцитов

Забор крови проводили из локтевой вены в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА). Для определения экспрессии поверхностных маркеров даблпозитивных и даблнегатив-

ных Т-лимфоцитов методом проточной цитометрии проводили пробоподготовку по безотмывочной технологии в панели оценки активационной способности Т-лимфоцитов. К 100 мкл крови добавляли МКАТ CD4PC7, CD8FITC, CD3PC5.5 (Beckman Coulter и BD, США) в объемах, рекомендуемых фир-

мой-производителем. Инкубировали 15 минут в темноте при комнатной температуре. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse B. Пробы анализировали на проточном цитофлуориметре FACS CantoII (BD, США). Накапливали не менее 10000 событий. Популяцию Т-лимфоцитов определяли как CD3<sup>+</sup> клетки в гейте SSC<sup>low</sup>CD45<sup>bright</sup>, характерной для лимфоцитов. Оценку даблпозитивной и даблнегативной популяций проводили по гистограмме, гейтированной по CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитам по соотношению CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> клеток. В квадранте CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> определялись даблпозитивные Т-лимфоциты, в квадранте CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> — даблнегативные Т-лимфоциты. Необходимо отметить, что популяция CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> даблнегативных Т-лимфоцитов не подлежала иммунофенотипической дифференцировке на субпопуляции и могла включать в себя как даблнегативные Т-лимфоциты с экспрессией TCRαβ, так и TCRγδ-клетки. Для вычисления абсолютного содержания даблпозитивных и даблнегативных Т-лимфоцитов использовали результаты общего анализа крови, выполнявшегося из данной пробирки в тот же день.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica», 10,0. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков — в формате: среднее (доверительный интервал) — М [Confidence -95 %; +95 %] и медиана (интерквартильный размах) — Me [Q25; Q75]. Для сравнения значений использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U-Test, Wilcoxon Matched Pairs Test, Kruskal-Wallis test) с оценкой распределения переменных. Для номинальных переменных использовался анализ таблиц сопряженности с оценкой различий в частотах с использованием критерия Pearson Chi-square. Результаты считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости менее 0,05.

**Результаты и обсуждение**

При изучении уровня CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> даблнегативных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата выявлены следующие результаты (таблица 2, рисунки 1 и 2).

Таблица 2 — Показатели CD3<sup>+</sup>CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup> даблнегативных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Me [Q25; Q75])

Показатель		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup>		
ГС		3,50 [3,10; 7,20] %		
		0,06 [0,03; 0,14] 10 <sup>9</sup> /л		
Сутки	Ед. изм.	Группы		
		ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	3,80 2,98; 4,50	3,96 2,51; 5,20	4,38 2,40; 5,42
	10 <sup>9</sup> /л	0,02* 0,013; 0,028	0,023* 0,02; 0,057	0,002* 0,01; 0,02
1	%	2,94§^ 1,86; 3,46	4,78# 3,65; 6,23	5,58# 3,55; 6,80
	10 <sup>9</sup> /л	0,029§ 0,015; 0,038	0,06# 0,05; 0,10	0,06# 0,03; 0,07
3	%	1,86*§^ 1,57; 2,16	4,24# 3,10; 4,88	4,30# 2,62; 4,40
	10 <sup>9</sup> /л	0,011* 0,007; 0,019	0,02*# 0,01; 0,06	0,01* 0,00; 0,03
7	%	1,97*§^ 1,51; 2,47	4,52# 3,06; 5,81	4,68# 3,22; 6,29
	10 <sup>9</sup> /л	0,03*§^ 0,02; 0,048	0,06# 0,04; 0,11	0,05# 0,03; 0,06
30	%	1,98*§^ 1,80; 2,15	5,61# 3,60; 5,81	5,93# 2,60; 8,35
	10 <sup>9</sup> /л	0,03*^ 0,022; 0,043	0,07# 0,01; 0,12	0,06 0,01; 0,07
90	%	5,56§ 3,48; 7,00	5,63§ 4,20; 7,73	7,08#^ 5,47; 8,21
	10 <sup>9</sup> /л	0,11 0,06; 0,16	0,12* 0,10; 0,16	0,11 0,10; 0,14

\* — p < 0,05 относительно показателей ГС; # — p < 0,05 относительно показателей группы ПФТ; ^ — p < 0,05 относительно показателей группы ДФТ; § — p < 0,05 относительно показателей группы ОПТ

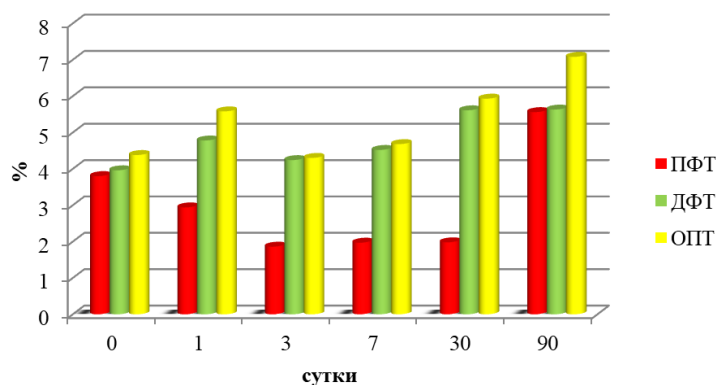


Рисунок 1 — Показатели относительного уровня CD3+CD4-CD8- дабнегативных Т-лимфоцитов

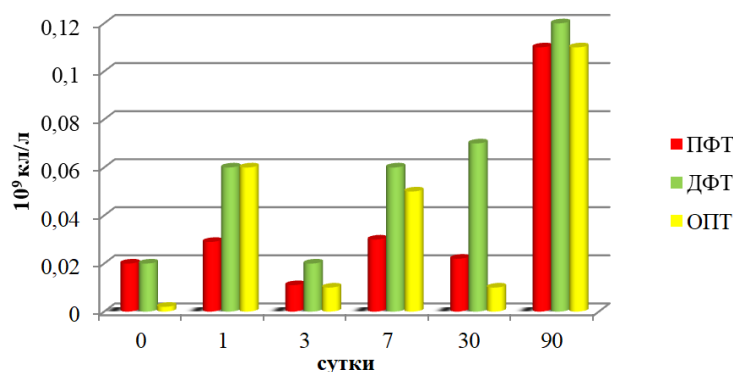


Рисунок 2 — Показатели абсолютного уровня CD3+CD4-CD8- дабнегативных Т-лимфоцитов

Относительный уровень минорной субпопуляции Т-лимфоцитов CD3+CD4-CD8- дабнегативных Т-лимфоцитов до проведения операции по трансплантации почки в группах реципиентов не имел значимых различий с группой сравнения и между собой. В 1-е сутки после операции в группе ПФТ отмечено значимое снижение уровня ДН Т-лимфоцитов (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{0,1ПФТотн} < 0,0001$ ). В группах ДФТ и ОПТ данный показатель вырос, причем в группе ДФТ рост был достоверным (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{0,1ДФТотн} = 0,045$ ,  $p_{0,1ОПТотн} = 0,208$ ). В 1-е сутки количество CD3+CD4-CD8- лимфоцитов было значимо выше в группах ДФТ и ОПТ, чем в группе ПФТ (Mann-Whitney U-Test  $p_{1ПФТ/ДФТотн} < 0,0001$ ,  $p_{1ПФТ/ОПТотн} = 0,004$ ,  $p_{1ДФТ/ОПТотн} = 0,673$ ). На протяжении первого месяца наблюдения наметившаяся динамика сохранялась: в группе ПФТ фиксировалось сниженное относительно группы сравнения и групп ДФТ и ОПТ количество ДН Т-лимфоцитов (Mann-Whitney U-Test  $p_{3ПФТ/ГС} = 0,026$ ,  $p_{7ПФТ/ГС} = 0,025$ ,  $p_{30ПФТ/ГС} = 0,029$ ), а в группах ДФТ и ОПТ отмечался рост данной субпопуляции относительно дотрансплантационного уровня на 66,67 и 25,00 % соответственно (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{0,30ДФТотн} = 0,037$ ,  $p_{0,30ОПТотн} =$

0,208). Весь указанный период уровень CD3+CD4-CD8- лимфоцитов был значимо ниже в группе ПФТ в сравнении с группами ДФТ и ОПТ, между которыми достоверных различий выявлено не было (Mann-Whitney U-Test  $p_{3ПФТ/ДФТотн} < 0,0001$ ,  $p_{3ПФТ/ОПТотн} < 0,0001$ ,  $p_{3ДФТ/ОПТотн} = 0,747$ ,  $p_{7ПФТ/ДФТотн} < 0,0001$ ,  $p_{7ПФТ/ОПТотн} < 0,0001$ ,  $p_{7ДФТ/ОПТотн} = 0,963$ ,  $p_{30ПФТ/ДФТотн} < 0,0001$ ,  $p_{30ПФТ/ОПТотн} = 0,025$ ,  $p_{30ДФТ/ОПТотн} = 0,667$ ). К 90-м суткам в группе ДФТ содержание ДН Т-лимфоцитов осталось без существенной динамики (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{30,90ДФТотн} = 0,080$ ). В группе ПФТ отмечен значимый рост данной субпопуляции в 4 раза относительно 30-х суток, и ее уровень от группы ДФТ достоверно не отличался (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{30,90ПФТотн} < 0,0001$ , Mann-Whitney U-Test  $p_{90ПФТ/ДФТотн} = 0,140$ ). Однако с группой ОПТ сохранялась значимая разница, обусловленная параллельным ростом количества ДН Т-лимфоцитов в этой группе на 40,00 % (Mann-Whitney U-Test  $p_{90ПФТ/ДФТ} = 0,049$ ).

Абсолютное содержание CD3+CD4-CD8- лимфоцитов в группе ПФТ в период с 1-х по 30-е сутки было достоверно ниже ГС, а также на 1-е и 7-е сутки ниже группы ОПТ (Mann-Whitney U-Test  $p_{1ПФТ/ГСабс} = 0,017$ ,  $p_{3ПФТ/ГСабс} = 0,004$ ,  $p_{7ПФТ/ГСабс} = 0,018$



р<sub>3ОПФТ/ГСабс</sub> = 0,025, р<sub>1ПФТ/ОПТабс</sub> = 0,039, р<sub>7ПФТ/ОПТабс</sub> = 0,016). С группой ДФТ уровень ДН Т-лимфоцитов в группе с удовлетворительной функцией трансплантата схожие различия были выявлены на 1-е, 3-и, 7-е и 30-е сутки (Mann-Whitney U-Test р<sub>1ПФТ/ДФТабс</sub> < 0,0001, р<sub>3ПФТ/ДФТабс</sub> < 0,0001, р<sub>7ПФТ/ДФТабс</sub> < 0,0001, р<sub>30ПФТ/ДФТабс</sub> = 0,001). На 90-е сутки значимой разницы по абсолютному коли-

честву CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> лимфоцитов между группами реципиентов почечного трансплантата выявлено не было (Mann-Whitney U-Test р<sub>90ПФТ/ДФТотн</sub> = 0,059, р<sub>90ПФТ/ОПТотн</sub> = 0,649, р<sub>90ДФТ/ОПТотн</sub> = 0,754).

При изучении уровня даблпозитивных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата выявлены следующие результаты (таблица 3, рисунки 3 и 4).

Таблица 3 — Показатели даблпозитивных Т-лимфоцитов у реципиентов почечного трансплантата и группы сравнения (Ме [Q25; Q75])

Показатель		CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>		
ГС		1,40 [0,90; 3,80] %		
		0,02 [0,01; 0,06] 10 <sup>9</sup> /л		
Сутки	Ед. изм.	Группы		
		ПФТ	ДФТ	ОПТ
0	%	2,10 <sup>§^</sup> 1,20; 3,11	1,32 <sup>#</sup> 0,73; 1,75	1,24 <sup>#</sup> 0,90; 1,52
	10 <sup>9</sup> /л	0,009 <sup>*§^</sup> 0,005; 0,018	0,006 <sup>*#</sup> 0,004; 0,009	0,005 <sup>*#</sup> 0,003; 0,006
1	%	1,17 <sup>§^</sup> 0,62; 1,69	0,54 <sup>*#</sup> 0,40; 0,62	0,54 <sup>*#</sup> 0,44; 0,68
	10 <sup>9</sup> /л	0,01 <sup>*§</sup> 0,007; 0,024	0,006 <sup>*#</sup> 0,004; 0,01	0,005 <sup>*#</sup> 0,005; 0,007
3	%	1,40 <sup>§^</sup> 0,94; 1,82	0,51 <sup>*#</sup> 0,42; 0,62	0,61 <sup>*#</sup> 0,47; 0,63
	10 <sup>9</sup> /л	0,008 <sup>§^</sup> 0,004; 0,015	0,002 <sup>*#</sup> 0,002; 0,004	0,002 <sup>*#</sup> 0,00; 0,006
7	%	1,04 <sup>§^</sup> 0,94; 1,82	0,65 <sup>*#</sup> 0,56; 0,76	0,67 <sup>*#</sup> 0,55; 0,87
	10 <sup>9</sup> /л	0,014 <sup>§^</sup> 0,008; 0,025	0,012 <sup>*</sup> 0,006; 0,017	0,007 <sup>*#</sup> 0,005; 0,009
30	%	2,17 <sup>§^</sup> 1,50; 3,04	0,41 <sup>*#</sup> 0,24; 1,00	0,50 <sup>*#</sup> 0,29; 1,30
	10 <sup>9</sup> /л	0,034 <sup>§^</sup> 0,02; 0,054	0,006 <sup>*#</sup> 0,001; 0,011	0,006 <sup>*#</sup> 0,003; 0,009
90	%	1,52 <sup>§^</sup> 0,97; 2,35	0,70 <sup>*#</sup> 0,65; 0,74	0,72 <sup>*#</sup> 0,69; 0,98
	10 <sup>9</sup> /л	0,03 <sup>§^</sup> 0,02; 0,05	0,015 <sup>#</sup> 0,013; 0,02	0,013 <sup>#</sup> 0,01; 0,016

\* — p < 0,05 относительно показателей ГС; # — p < 0,05 относительно показателей группы ПФТ; ^ — p < 0,05 относительно показателей группы ДФТ; § — p < 0,05 относительно показателей группы ОПТ

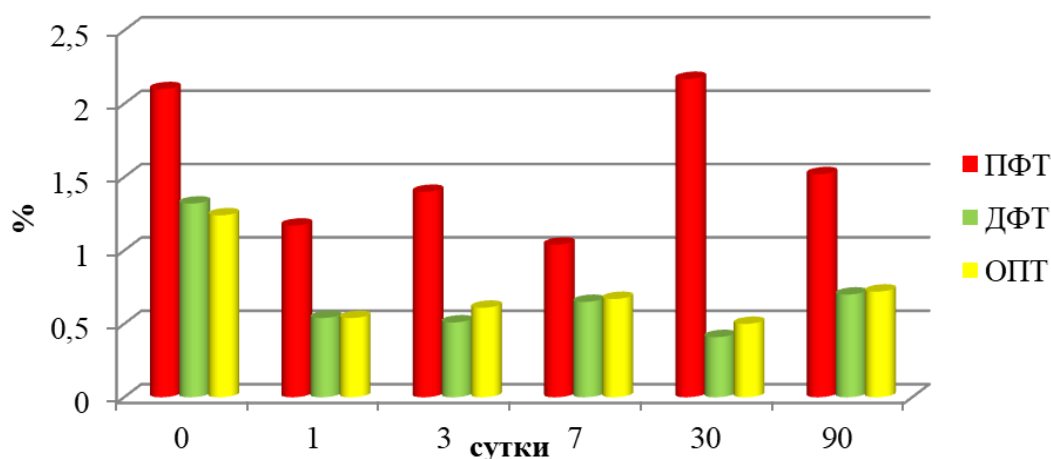


Рисунок 3 — Показатели относительного уровня CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> даблпозитивных Т-лимфоцитов

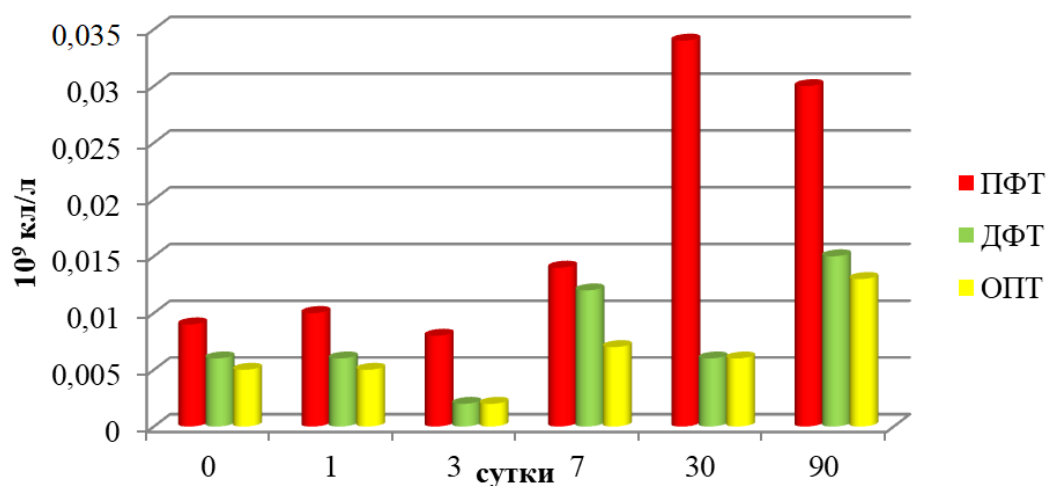


Рисунок 4 — Показатели абсолютного уровня CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> даблпозитивных Т-лимфоцитов

В дотрансплантационном периоде уровень ДП Т-лимфоцитов был значимо выше в группе ПФТ, чем в группах ДФТ и ОПТ (Mann-Whitney U-Test  $p_{\text{ПФТ/ДФТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{\text{ПФТ/ОПТотн}} = 0,003$ ,  $p_{\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,659$ ). Во всех группах наблюдения было отмечено снижение ДП Т-лимфоцитов в 1-е сутки (Wilcoxon Matched Pairs Test  $p_{0,1\text{ПФТотн}} = 0,0002$ ,  $p_{0,1\text{ДФТ}} < 0,0001$ ,  $p_{0,1\text{ОПТотн}} = 0,038$ ). Однако в группе ПФТ относительный уровень данной субпопуляции был значимо выше, чем в группах ДФТ и ОПТ, а между группами ДФТ и ОПТ достоверных различий выявлено не было (Mann-Whitney U-Test  $p_{1\text{ПФТ/ДФТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{1\text{ПФТ/ОПТотн}} = 0,007$ ,  $p_{1\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,491$ ). Подобная достоверная разница сохранялась весь ранний посттрансплантационный период (Mann-Whitney U-Test  $p_{3\text{ПФТ/ДФТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{3\text{ПФТ/ОПТотн}} = 0,001$ ,  $p_{3\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,381$ ,  $p_{7\text{ПФТ/ДФТотн}} = 0,098$ ,  $p_{7\text{ПФТ/ОПТотн}} = 0,048$ ,  $p_{7\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,375$ ,  $p_{30\text{ПФТ/ДФТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{30\text{ПФТ/ОПТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{30\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,618$ ). Через 3 месяца после трансплантации почки в группах ОПТ и ДФТ сохранялось сниженное относительно группы ПФТ количество ДП Т-лимфоцитов (Mann-Whitney U-Test  $p_{3\text{ПФТ/ДФТотн}} < 0,0001$ ,  $p_{3\text{ПФТ/ОПТотн}} = 0,034$ ,  $p_{3\text{ДФТ/ОПТотн}} = 0,303$ ).

Уровень абсолютного содержания ДП Т-лимфоцитов в группе ПФТ весь период наблюдения был выше, чем в группах ДФТ и ОПТ (Mann-Whitney U-Test  $p_{1\text{ПФТ/ДФТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{1\text{ПФТ/ОПТабс}} = 0,007$ ,  $p_{1\text{ДФТ/ОПТабс}} = 0,709$ ,  $p_{3\text{ПФТ/ДФТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{3\text{ПФТ/ОПТабс}} = 0,001$ ,  $p_{3\text{ДФТ/ОПТабс}} = 0,446$ ,  $p_{7\text{ПФТ/ДФТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{7\text{ПФТ/ОПТабс}} = 0,003$ ,  $p_{7\text{ДФТ/ОПТабс}} = 0,185$ ,  $p_{30\text{ПФТ/ДФТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{30\text{ПФТ/ОПТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{30\text{ДФТ/ОПТабс}} = 0,941$ ,  $p_{90\text{ПФТ/ДФТабс}} < 0,0001$ ,  $p_{90\text{ПФТ/ОПТабс}} = 0,001$ ,  $p_{90\text{ДФТ/ОПТабс}} = 0,240$ ).

### Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования можно сделать следующие выводы.

1. У пациентов с первично функционирующим почечным трансплантатом отмечается снижение показателей ДН Т-лимфоцитов на фоне роста уровня ДП Т-лимфоцитов в течение первых трех месяцев.

2. Для пациентов с дисфункцией почечного трансплантата и с отторжением донорского органа характерно повышение уровня ДН Т-лимфоцитов на фоне снижения показателей ДП Т-лимфоцитов на протяжении первых 90 суток посттрансплантационного периода.

3. Изучение субпопуляций ДП Т-лимфоцитов и ДН Т-лимфоцитов у пациентов после трансплантации почки дает возможность прогнозировать варианты течения посттрансплантационного периода, что позволит персонализировать терапевтическую схему иммуносупрессивной терапии этой категории пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Roncarolo MG, Gregori S, Vacchetta R, Battaglia M. Tr1 cells and the counter-regulation of immunity: natural mechanisms and therapeutic applications. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;380:39-68. doi:10.1007/978-3-662-43492-5\_3
- Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(3):306-12. doi:10.1016/j.anai.2018.06.026
- Roncarolo MG, Gregori S, Vacchetta R, Battaglia M, Gagliani N. The Biology of T Regulatory Type 1 Cells and Their Therapeutic Application in Immune-

- Mediated Diseases. *Immunity*. 2018;49(6):1004-19. doi:10.1016/j.immuni.2018.12.001
4. Martin-Moreno PL, Tripathi S, Chandraker A. Regulatory T Cells and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(11):1760-64. doi:10.2215/CJN.01750218
  5. Brandt D, Hedrich CM. TCR $\alpha\beta$ +CD3+CD4-CD8- (double negative) T cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):422-30. doi:10.1016/j.autrev.2018.02.001. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29428806
  6. Ford MS, Chen W, Wong S, Li C, Vanama R, Elford AR, Asa SL, et al. Peptide-activated double-negative T cells can prevent autoimmune type-1 diabetes development. *Eur J Immunol*. 2007;37:2234-41.
  7. Voelkl S, Gary R, Mackensen A. Characterization of the immunoregulatory function of human TCR-alphabeta1CD4- CD8double-negative T cells. *Eur J Immunol*. 2011;41:739-48.
  8. Hillhouse EE, Beauchamp C, Chabot-Roy G, Dugas V, Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4-CD8- T cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:771-80.
  9. Ford McIntyre MS, Gao JF, Li X, Naeini BM, Zhang L. Consequences of double negative regulatory T cell and antigen presenting cell interaction on immune response suppression. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(5):597-603. doi:10.1016/j.intimp.2010.11.015. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21109036
  10. Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, et al. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011;41(9):2699-708. doi: 10.1002/eji.201141428. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21660936
  11. Балацкая НВ, Еремеева ЕА, Слепова ОС, Куликова ИГ, Рябина МВ, Сорожкина ЕС. Исследование CD3+CD4+CD8+ субпопуляции лимфоцитов периферической крови пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. *Заболевания Сетчатки и Зрительного Нерва. Точка Зрения. Восток - Запад*. 2015;1:117.
  12. Jiménez E, Sacedón R, Vicente A, Hernández-López C, Zapata AG, Varas A. Rat peripheral CD4+CD8+ T lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4+ T lymphocytes. *J Immunol*. 2002;168(10):5005-13. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.5005. PMID: 11994452
  13. Хайдуков СВ. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, TH9, TH22 И CD4+CD8+ дважды положительные Т-клетки). *Медицинская Иммунология*. 2013;15(6):503-12.
  2. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):306-12. doi:10.1016/j.anai.2018.06.026
  3. Roncarolo MG, Gregori S, Bacchetta R, Battaglia M, Gagliani N. The Biology of T Regulatory Type 1 Cells and Their Therapeutic Application in Immune-Mediated Diseases. *Immunity*. 2018;49(6):1004-19. doi:10.1016/j.immuni.2018.12.001
  4. Martin-Moreno PL, Tripathi S, Chandraker A. Regulatory T Cells and Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(11):1760-64. doi:10.2215/CJN.01750218
  5. Brandt D, Hedrich CM. TCR $\alpha\beta$ +CD3+CD4-CD8- (double negative) T cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2018;17(4):422-30. doi:10.1016/j.autrev.2018.02.001. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29428806
  6. Ford MS, Chen W, Wong S, Li C, Vanama R, Elford AR, Asa SL, et al. Peptide-activated double-negative T cells can prevent autoimmune type-1 diabetes development. *Eur J Immunol* 2007;37:2234-41.
  7. Voelkl S, Gary R, Mackensen A. Characterization of the immunoregulatory function of human TCR-alphabeta1CD4- CD8double-negative T cells. *Eur J Immunol*. 2011;41:739-48.
  8. Hillhouse EE, Beauchamp C, Chabot-Roy G, Dugas V, Lesage S. Interleukin-10 limits the expansion of immunoregulatory CD4-CD8- T cells in autoimmune-prone non-obese diabetic mice. *Immunol Cell Biol*. 2010;88:771-80.
  9. Ford McIntyre MS, Gao JF, Li X, Naeini BM, Zhang L. Consequences of double negative regulatory T cell and antigen presenting cell interaction on immune response suppression. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(5):597-603. doi:10.1016/j.intimp.2010.11.015. Epub 2010 Nov 23. PMID: 21109036
  10. Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, et al. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells. *Eur J Immunol*. 2011;41(9):2699-708. doi: 10.1002/eji.201141428. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21660936
  11. Balackaja NV, Eremeeva EA, Slepova OS, Kulikova IG, Rjabina MV, Sorozhkina ES. Issledovanie CD3+CD4+CD8+ subpopuljacji limfocitov perifericheskoj krovi pacientov s vozrastnoj makuljarnoj degeneraciej. *Zabolevanija Setchatki i Zritel'nogo Nerva Tochka Zrenija. Vostok - Zapad*. 2015;1:117 (in Russ.)
  12. Jiménez E, Sacedón R, Vicente A, Hernández-López C, Zapata AG, Varas A. Rat peripheral CD4+CD8+ T lymphocytes are partially immunocompetent thymus-derived cells that undergo post-thymic maturation to become functionally mature CD4+ T lymphocytes. *J Immunol*. 2002;168(10):5005-13. doi: 10.4049/jimmunol.168.10.5005. PMID:11994452
  13. Hajdukov SV. malye subpopuljacji T-helperov (Th naivnye timicheskie, Th naivnye central'nye, TH9, TH22 I CD4+CD8+ dvazhdy polozhitel'nye T-kletki). *Medicinskaja Immunologija*. 2013;15(6):503-12 (in Russ.)

## REFERENCES

Поступила 24.08.2020  
Received 24.08.2020

Принята в печать 24.09.2020  
Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

*Зыблева Светлана Валерьевна* — к.м.н., врач-иммунолог, ученый секретарь ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; e-mail: [zyb-svetlana@yandex.ru](mailto:zyb-svetlana@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>

*Зыблев Сергей Леонидович* — к.м.н., доцент, врач-хирург хирургического отделения (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>

**Автор, ответственный за переписку:**

Зыблева Светлана Валерьевна — e-mail: [zyb-svetlana@yandex.ru](mailto:zyb-svetlana@yandex.ru)

**Information about authors:**

*Svetlana V. Zybleva* — Candidate of Medical Sciences, immunologist, academic secretary of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; e-mail: [zyb-svetlana@yandex.ru](mailto:zyb-svetlana@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3061-5324>

*Sergey L. Zyblev* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, surgeon of the Transplantation, Endocrine and Reconstructive Surgery Department of the SI «Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology»; <https://orcid.org/0000-0002-0968-6630>

**Corresponding author:**

Svetlana V. Zybleva — e-mail: [zyb-svetlana@yandex.ru](mailto:zyb-svetlana@yandex.ru)

УДК 615.276:616.72-018.36

**ВЛИЯНИЕ ИНТРААРТИКУЛЯРНОГО ВВЕДЕНИЯ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НА ЭЛЕМЕНТЫ СИНОВИАЛЬНОГО СУСТАВА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

© В. И. НИКОЛАЕВ, Д. А. ЗИНОВКИН, А. А. ТРЕТЬЯКОВ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** изучить морфологические и морфометрические изменения эпифиза кости крысы при внутрисуставном введении хондроитина сульфата (ХС).

**Материал и методы.** Объектом исследования явились коленные суставы 36 крыс линии Вистар. Инъекции ХС в дозе 0,05 мл производились однократно в неделю в один из коленных суставов (экспериментальный сустав), в противоположный сустав вводили изотонический раствор NaCl такого же объема (контрольный сустав). Животные выводились из эксперимента в количестве 12 особей на 7-е, 14-е и 21-е сутки, что соответствовало недельному сроку после одно-, двух- и трехкратных внутрисуставных инъекций ХС и 0,9 % NaCl. Выделенные коленные суставы помещали в декальцинирующую жидкость, после чего фиксировали в 10 % нейтральном забуференном формалине. Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом анализе оценивались толщина гиалинового суставного хряща, толщина хряща зоны роста эпифиза и клеточность субхондральной кости.

**Результаты.** Изучение толщины суставного хряща, зоны роста эпифизарного хряща и клеточного состава субхондральной кости показало статистически значимое динамическое увеличение этих показателей после 2-й и 3-й внутрисуставных инъекций ХС. При оценке толщины суставного хряща на 21-е сутки определились статистически значимые различия в экспериментальной и контрольной группах ( $p < 0,0001$ ), толщина эпифизарного хряща к этому сроку статистически значимо увеличилась ( $p < 0,0001$ ), клеточность костного мозга имела статистически значимые различия ( $p = 0,002$ ).

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о выраженном регенераторном действии ХС, введенного интраартикулярно, на суставной хрящ.

**Ключевые слова:** хондроитин сульфат, интраартикулярное введение, остеоартрит.

**Вклад авторов:** Николаев В.И.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации. Зиновкин Д.А.: статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных. Третьяков А.А.: получение экспериментальных данных, обзор публикаций по теме статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Николаев В.И., Зиновкин Д.А., Третьяков А.А. Влияние интраартикулярного введения хондроитина сульфата на элементы синовиального сустава в эксперименте. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):84–89

**EFFECT OF INTRA-ARTICULAR INJECTION OF CHONDROITIN SULFATE INTO SYNOVIAL JOINT ELEMENTS IN AN EXPERIMENT**

© VLADIMIR I. NIKOLAEV, DMITRY A. ZINOVKIN, ALEXANDER A. TRETYAKOV

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

**Objective:** to study morphological and morphometric changes in the epiphysis bone in a rat during the intra-articular injection of chondroitin sulfate (CS).

**Material and methods.** The object of the study was the knee joints of 36 Wistar rats. CS injections at a dose of 0.05 ml were performed once a week into one of the knee joints (experimental joint), and isotonic NaCl solution at the same volume was injected into the opposite joint (control joint). The animals in the number of 12 units were withdrawn from the experiment on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> days, which corresponded to one week after one-, two- and three-fold intra-articular injections of HC and 0.9 % NaCl.

The isolated knee joints were placed in a decalcifying liquid, then were fixed in 10% neutral buffered formalin. 4 micron histological sections were stained with hematoxylin and eosin. The morphometric analysis assessed the thickness of hyaline articular cartilage, the thickness of the epiphysis growth zone cartilage, and the cell content of the subchondral bone.

**Results.** The study of the thickness of the articular cartilage, the growth zone of epiphyseal cartilage and the cellular composition of the subchondral bone has showed a statistically significant dynamic increase in these indicators after the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> intra-articular injections of CS. The assessment of the thickness of the articular cartilage on the 21<sup>st</sup> day found some statistically significant differences between the experimental and control groups ( $p < 0.0001$ ), the thickness of the epiphyseal cartilage had increased significantly by that time ( $p < 0.0001$ ), and the cell content of bone marrow showed statistically significant differences ( $p = 0.002$ ).

**Conclusion.** The obtained data testify to a pronounced regenerative effect of CS, injected intra-articularly into articular cartilage.

**Key words:** chondroitin sulfate, intra-articular injection, osteoarthritis.

**Contribution of authors:** Nikolaev V.I.: concept and design of the research, verification of critical content, approval of manuscript for publication. Zinovkin D.A.: statistical data processing, editing, data discussion. Tretyakov A.A.: obtaining experimental data, review of publications on the topic of the article.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Nikolaev V.I., Zinovkin D.A., Tretyakov A.A. Effect of intraarticular injection of chondroitin sulfate into synovial joint elements in an experiment. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):84–89. (In Russ.)

## Введение

Хондроитина сульфат (ХС) — биополимер из группы гликозаминогликанов, по составу он является высокомолекулярным гетерополисахаридом. Составляющими частями молекулы ХС являются гиалуриновая кислота и сульфатированный галактозамин. Сульфатные группы последнего присоединяются к С6- и С4- атомам. ХС входит в состав экстрацеллюлярного матрикса гиалинового хряща, что и обеспечивает уникальные биомеханические свойства хрящевой ткани, и при этом относится к группе веществ, модифицирующих хрящевую ткань. Особенности молекулярного строения ХС легли в основу применения его при остеоартрите (ОА), так как он не только синтезируется организмом, но и при введении в него проникает в структуру хрящевой ткани, стимулирует ее синтез и ингибирует деструкцию. Природным источником для получения хондропротекторов с действующим началом в виде ХС является хрящевая ткань крупного рогатого скота и морских рыб [1, 2].

Остеоартрит — хроническое полиэтиологическое, прогрессирующее и самое частое заболевание суставов. Его распространенность в мире составляет 10–12 %. В Европейском союзе насчитывается более 100 млн. пациентов с ОА крупных суставов. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется более 30 тысяч заболеваний ОА, в последние десятилетия первичная заболеваемость колеблется в пределах 489,0–510,1 на 100 тысяч населения, а среднегодовые темпы прироста — 4,1 % [3].

На протяжении последних 15–20 лет (несмотря на пересмотры) в протоколах МЗ РБ лечения пациентов с ОА и действующих рекомендациях EULAR (2018), ESCEO (2019) фармакологическое лечение включает использование хондропротекторов. К препаратам первой линии предлагается хондроитина сульфат и/или глюкозамин. Лекарственные средства, содержащие ХС, в основном представлены в таблетированных

формах для постоянного приема длительными курсами. Инъекционные формы ХС (алфлутоп, артрадол, румалонг, хондролон, мукосат) предназначены для внутримышечного применения [4]. Согласно инструкции по применению внутримышечных препаратов, максимальная их концентрация в плазме крови определяется через 3–4 часа, а в синовиальной жидкости — через 4–5 часов, при этом биодоступность составляет 13 %, что связано с резорбтивным механизмом действия.

Создание новых технологий локальной терапии ОА является актуальной проблемой современной артрологии. РУП «Белмедпрепараты» выпускает лекарственное средство «Мукосат» только для внутримышечных инъекций.

Таким образом, существует необходимость повышения эффективности применения ХС путем использования способа внутрисуставного введения данных лекарственных средств.

## Цель исследования

Изучить морфологические и морфометрические изменения эпифиза кости крысы при внутрисуставном введении хондроитина сульфата (ХС).

## Материалы и методы

В исследование были включены 36 крыс линии Вистар обоего пола в возрасте 9 недель, весом  $274,0 \pm 16,4$  г. Крысы содержались по 2–3 в клетках, расположенных в чистых проветриваемых помещениях, с контролируемой температурой и влажностью и 12-часовым день-ночь циклом. Пища и вода для лабораторных животных были *ad libitum*.

При проведении эксперимента инъекция ХС в дозе 0,05 мл производилась однократно в неделю в один из коленных суставов (экспериментальный сустав), на противоположном производилось введение изотонического раствора такого же объема

(контрольный сустав). Животных выводили из эксперимента группами по 12 особей путем ингаляции эфирным наркозом на 7-е, 14-е и 21-е сутки. Манипуляции над животными проводили с соблюдением принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным.

В дальнейшем сразу после гибели животного сустав выделяли и помещали его в декальцинирующую жидкость Histodecal (Sigma, Италия) на 48–72 часа. После этого сустав разрезали в сагиттальном направлении, все кусочки тканей фиксировали в 10 % нейтральном забуференном по Лилли формалине в течение 24–48 часов. Гистологическая проводка проводилась в гистопроцессоре STP-120 (Thermo Scientific, Германия).

Из парафиновых блоков на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (Thermo Scientific, Германия) готовили серии срезов толщиной 4 мкм. После депарафинирования следовало окрашивание гематоксилином и эозином по стандартной методике.

При морфометрическом анализе суставов оценивались: толщина гиалинового суставного хряща, толщина хряща зоны роста эпифиза и клеточность костного мозга губчатого вещества эпифиза кости. Для оценки толщины суставного гиалинового хряща и эпифизарного хряща зоны роста проводились 10-кратные измерения данных параметров в 3 неперекрывающихся полях зрения, после чего высчитывали среднее значения для каждого животного. Костный мозг оценивался как клеточный либо нормальный. Под клеточным понимали костный мозг с преобладанием количества клеток эритроцитарного, гранулоцитарного и эритроидного ряда над количеством жировых клеток стромы в поле зрения более 70 %. Нормоклеточным являлся костный мозг, имевший физиологически нормальное (менее 70 %) для возраста животного соотношение клеток миелоидного и лимфоидного ряда к строме.

Морфометрический анализ проводился с использованием микроскопа HumaScore Premium LED (Human Diagnostics, Германия). Для проведения измерений применялся пакет программ ImageJ (NIH, США).

При проведении анализа Шапиро-Уилка не было выявлено нормального распределения, в связи с чем все значения показателей в нашем исследовании были представлены медианой, 25-м и 75-м процентилем. Для оценки толщины суставного и эпифизарного хряща использовался критерий Манна-Уитни. Оценка клеточно-

сти костного мозга проводилась с использованием двустороннего критерия Фишера. Для внутригрупповых сравнений параметров использовался метод ANOVA с поправкой Гейсера-Гринхауза. Статистически значимыми были различия при  $p < 0,05$ . Все расчеты и графическое выражение показателей проводились с использованием пакета программ «GraphPad Prism», v 7 (GP, США).

### Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании суставов на 7-е сутки исследования в экспериментальном и контрольном суставе суставной хрящ имел нормальное гистологическое строение, зона роста эпифиза не имела изменений толщины хряща, между костных балок губчатого вещества кости определялся нормоклеточный костный мозг.

Медиана толщины суставного хряща в экспериментальном суставе составляла 195,9 (190,3; 198,4) мкм, в контрольном — 192,9 (189,8; 195,4) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия в толщине суставного хряща не определялись ( $p = 0,486$ ) (рисунок 1А). Медиана толщины эпифизарного хряща в экспериментальном суставе составляла 163,8 (155,6; 168,4) мкм, в контрольном — 164,2 (156,4; 165,8) мкм. Статистически значимые различия толщины эпифизарного хряща ( $p = 0,889$ ) при сравнении групп не определялись (рисунок 1Б).

Увеличение клеточности костного мозга в эпифизе кости определялось в 1 случае в каждой группе. При анализе клеточности костного мозга в группах не определялись статистически значимые различия ( $p = 0,99$ ).

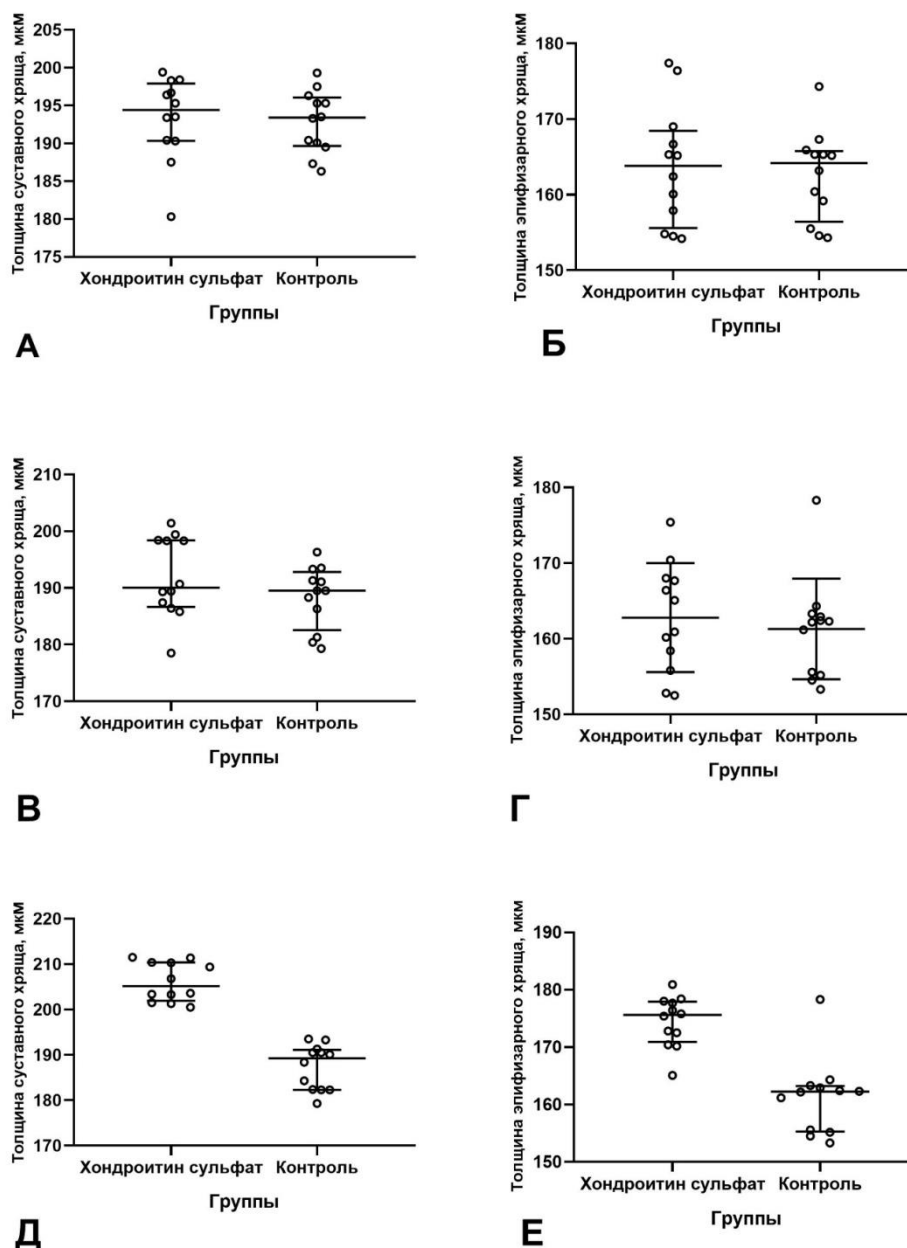
При микроскопическом исследовании суставов на 14-е сутки исследования в экспериментальном суставе определялось незначительное утолщение суставного хряща, очаги гиперплазии эпифизарного хряща зоны роста. Отмечались участки увеличения клеточности костного мозга у 7 животных. В контрольном суставе суставной хрящ имел нормальное гистологическое строение, зона роста эпифиза была нормальной толщины хряща, определялись единичные пролиферирующие хондроциты, между костных балок губчатого вещества кости определялся нормоклеточный костный мозг.

Медиана толщины суставного хряща в экспериментальном суставе составляла 190,1 (186,7; 198,4) мкм, в контрольном — 188,9 (180,6; 192,8) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не определялись ( $p = 0,213$ ) (рисунок 1В). Медиана толщины эпифизарного хряща в

экспериментальном суставе составляла 163,0 (156,5; 167,9) мкм, в контрольном — 162,3 (153,5; 163,2) мкм. Статистически значимые различия ( $p = 0,589$ ) при сравнении групп не определялись (рисунок 1Г). Клеточный костный мозг в эпифизе кости определялся в 7 случаях в экспериментальных суставах и в 1 случае — в контрольных суставах. При анализе клеточности костного мозга в группах определялись статистически значимые различия ( $p = 0,027$ ).

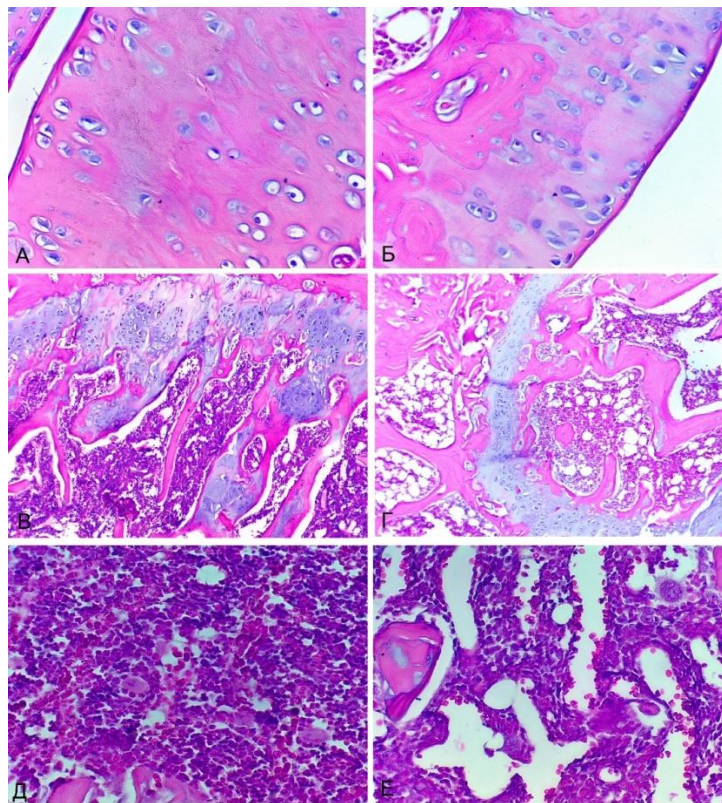
При микроскопическом исследовании суставов на 21-е сутки в экспериментальных суставах определялось значительное утолщение суставного хряща (рисунок 2А),

отмечалось утолщение эпифизарного хряща зоны роста за счет хрящевой метаплазии костных балок губчатого вещества (рисунок 2В). Наблюдались участки увеличенной клеточности костного мозга у большинства животных (рисунок 2Д). В контрольном суставе суставной хрящ имел нормальное гистологическое строение (рисунок 2Б), зона роста эпифиза не имела изменений костных балок (рисунок 2Г), определялись единичные пролиферирующие хондроциты, между костных балок губчатого вещества кости определялся нормоклеточный костный мозг у большинства животных (рисунок 2Е).



**Рисунок 1 —** Статистическая характеристика групп: **А** — толщина суставного хряща на 7-е сутки; **Б** — толщина эпифизарного хряща на 7-е сутки; **В** — толщина суставного хряща на 14-е сутки; **Г** — толщина эпифизарного хряща на 14-е сутки; **Д** — толщина суставного хряща на 21-е сутки; **Е** — толщина эпифизарного хряща на 21-е сутки





**Рисунок 2 — Морфологические изменения эпифиза кости на 21-е сутки: А — суставной хрящ экспериментального сустава (увеличение  $\times 400$ ); Б — суставной хрящ контрольного сустава (увеличение  $\times 400$ ); В — хрящевая метаплазия костных балок в непосредственной близости от эпифизарного хряща экспериментального сустава (увеличение  $\times 100$ ); Г — эпифизарный хрящ контрольного сустава (увеличение  $\times 100$ ); Д — клеточный костный мозг губчатого вещества кости экспериментального сустава (увеличение  $\times 400$ ); Е — нормальный костный мозг губчатого вещества кости контрольного сустава (увеличение  $\times 400$ ). Окраска: гематоксилин-эозин**

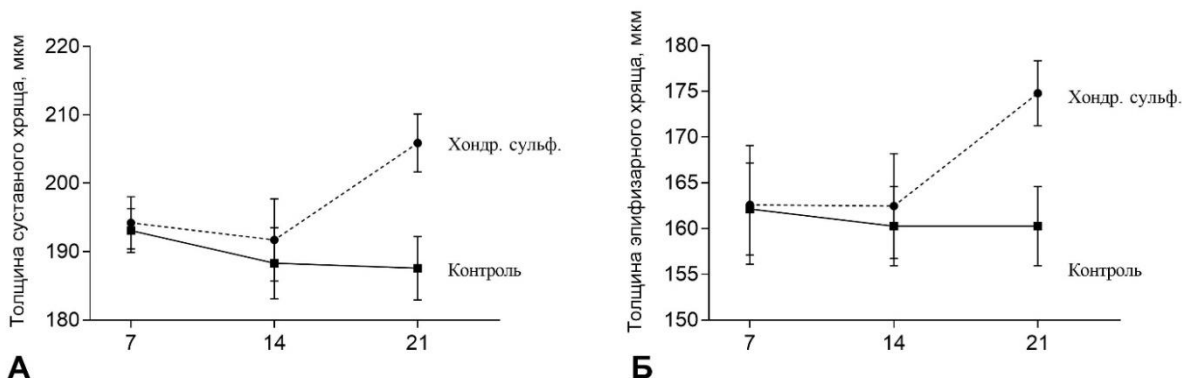
Медиана толщины суставного хряща в экспериментальном суставе составляла 205,2 (202,0; 210,4) мкм, в контрольном — 189,3 (182,3; 191,1) мкм. При сравнении групп определялись статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1Д). Медиана толщины эпифизарного хряща в экспериментальном суставе составляла 175,6 (170,9; 177,9) мкм, в контрольном — 162,5 (155,3; 163,7) мкм. При сравнении групп статистически значимые различия не определялись ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1Е). Клеточный костный мозг в эпифизе кости определялся в 9 случаях в экспериментальных суставах и в 1 случае — в контрольных суставах. При анализе клеточности костного мозга в группах определялись статистически значимые различия ( $p = 0,002$ ).

При проведении внутригрупповых сравнений отмечались статистически значимые различия ( $p < 0,0001$ ) в толщине суставного хряща на 21-е сутки в экспериментальных суставах, в контрольных — статистически значимых различий не было выявлено ( $p = 0,534$ ) (рисунок 3А). В экспериментальном суставе также отмечались статистически

значимые различия ( $p < 0,0001$ ) в толщине эпифизарного хряща к 21-м суткам эксперимента, в контрольном — статистически значимые различия не определялись (рисунок 3Б). Клеточность костного мозга имела статистически значимые различия при внутригрупповом сравнении в экспериментальной группе суставов между 7-ми и 14-ми сутками ( $p < 0,001$ ) и между 7-ми и 21-ми сутками ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе суставов к этому сроку статистически значимые различия не определялись ( $p = 0,99$ ).

### Заключение

Анализ полученных результатов нашего исследования не выявил морфологических признаков деструктивного действия ХС на суставной хрящ. Кроме того, определялось регенераторное действие хондроитина сульфата на суставной хрящ, при котором было отмечено усиление клеточности костного мозга с последующим усилением пролиферации и утолщением эпифизарного хряща зоны роста и суставного хряща.



**Рисунок 3 — Статистическая характеристика групп при внутригрупповом сравнении: А — толщина суставного хряща; Б — толщина эпифизарного хряща**

**ЛИТЕРАТУРА**

- Новиков ВЮ, Долгопятова НВ, Коновалова ИН, Кучина ЮА. Полиэлектrolитный комплекс хитозана и хондроитина сульфата: формирование, физико-химические свойства. *Известия ВУЗов. Химия и Химическая Технология.* 2017;60: 60-5.
- Комарова ЕА, Чернова СВ, Касумова КВ, Табачная МС, Овсянникова ЛВ, Эллер КИ. Хондроитина сульфат натрия – примеси и проблемы стандартизации (обзор литературы). *Российский Биотерапевтический Журнал.* 2019;18(1):25-36.
- Белецкий АВ, Ломать АН, Борисов АВ, Мухля АМ, Ралько ЕА. Заболеваемость артрозами, потребность в эндопротезировании крупных суставов и состояние проблемы в Республике Беларусь. *ARS Medica.* 2012;4 (59):11-9.
- Чичасова НВ. Обновленные международные рекомендации 2016 г. по ведению больных остеоартрозом: фокус на хондроитин сульфат, глюкозамин и их комбинацию (препарат Терафлекс®). *Consilium Medicum.* 2017;19(9):69-76.

**REFERENCES**

- Novikov VU, Dolgopyatova NV, Konovalova IN, Kychina UA. Polielectrolitnyy kompleks chitozana i chondroitina sylyfata: formirovanie, fiziko-chimicheskie svoystva. *Izvestiia VYZov. Khimiya i Khimicheskie Tekhnologii.* 2017;16.2:60-5. (in Russ.)
- Komarova EL, Chernova SV, Kasymova KV, Tabachnaya MS, Ovsyannikova LV, Eller KI. Chondroitina sylfat natriya – primesi i problem standartizacii (obzor literatury). *Rossiyskiu Bioterapevticheskii Zhurnal.* 2019;18 (1): 25-36. (in Russ.)
- Beletssky AV, Lomat LN, Borisov AV, Mychlya AM, Ralko EA. Zabolevaemost artrozami, potrebnost v endoprotezirovanii krypnuch systavov i sostoyanie problem v Respublike Belarys. *ARS Medica.* 2012;4 (59):11-9.(in Russ.)
- Chichasova NV. Obosnovanie megdunarodnykh recomendacii 2016 po vedeniy bolnuch osteoartrozom: focys na chondroitin sulfat, glucozamin i ich kombinaciyu (preparat Teraflecs). *Consilium Medicum.* 2017;19(9):69-76. (in Russ.)

Поступила 18.05.2020  
Received 18.05.2020

Принята в печать 24.09.2020  
Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

Николаев Владимир Иванович — к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: Nikolaev.ggmu@tut.by; <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>

Зиновкин Дмитрий Александрович — ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

Третьяков Александр Анатольевич — старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, с курсом анестезиологии и реаниматологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-5732-6947>

**Автор, ответственный за переписку:**

Николаев Владимир Иванович — e-mail: Nikolaev.ggmu@tut.by

**Information about authors:**

Vladimir I. Nikolaev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the course of Anesthesiology and Resuscitation of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: Nikolaev.ggmu@tut.by; <https://orcid.org/0000-0001-9886-7216>

Dmitry A. Zinovkin — Assistant lecturer at the Department of Pathologic Anatomy of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>

Alexander A. Tretyakov — Senior lecturer at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the course of Anesthesiology and Resuscitation of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-5732-6947>

**Corresponding author:**

Vladimir I. Nikolaev — e-mail: Nikolaev.ggmu@tut.by

УДК 796.355:612.76

**ВЛИЯНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДВИЖЕНИЯ  
НА ПОСАДКУ ХОККЕИСТА**© К. К. БОНДАРЕНКО<sup>1,2</sup>, Г. В. НОВИК<sup>1</sup>, А. Е. БОНДАРЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>УО «Гомельский государственный университет имени Ф. Скорины», г. Гомель, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** оценить влияние сгибания и разгибания звеньев тела при перемещении в посадке хоккеиста на положение суставов относительно общего центра масс тела.

**Материал и методы.** В исследовании приняла участие группа из 14 высококвалифицированных хоккеистов, выполнявших перемещение в беге на коньках и проприоцептивное перемещение на тензоплатформу в посадку хоккеиста. Проведен биомеханический анализ движений методами видеоанализа, тензодинамометрии и миографии.

**Результаты.** Выявлены наиболее оптимальные диапазоны суставных углов коленного и тазобедренного суставов в посадке хоккеиста. В частности, при фиксации углового положения коленного сустава в диапазоне 80–90 градусов отмечено снижение величины силы мышечной тяги четырехглавой мышцы бедра на переднюю крестообразную связку. Величина данного снижения варьировала в диапазоне 17–22 % от средних величин показателя, полученных при угловом положении коленного сустава менее 80 или более 90 градусов. Сгибание в тазобедренном суставе в диапазоне 42–55 градусов при оптимальном положении коленного сустава способствовало увеличению равновесия в заданной позе.

**Заключение.** Сгибание и разгибание туловища приводят к изменению положения суставов, связанных с общим центром масс тела (ОЦМт) и последующей биомеханикой посадки. Отклонение угловых положений от оптимальных диапазонов влияет на траекторию перемещения ОЦМт с вертикальными колебаниями, что, в свою очередь, негативно сказывается на скорости перемещения и устойчивости посадки хоккеиста. Выход за границы зоны постурального положения может приводить к более жесткой посадочной позе, что увеличивает риск травмирования передней крестообразной связки.

**Ключевые слова:** посадка хоккеиста, биомеханика движения, проприоцепция положения.

**Вклад авторов:** Бондаренко К.К., Новик Г.В., Бондаренко А.Е.: организация исследования, сбор материала и видеоанализ движения, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Бондаренко К.К., Новик Г.В., Бондаренко А.Е. Влияние биомеханических параметров движения на посадку хоккеиста. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):90–94

**INFLUENCE OF THE BIOMECHANICAL PARAMETERS OF MOVEMENT  
ON THE ICE-HOCKEY PLAYER'S SITTING POSITION**© KONSTANTIN K. BONDARENKO<sup>1,2</sup>, GALINA V. NOVIK<sup>1</sup>, ALLA E. BONDARENKO<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Francisk Skorina Gomel State University, Gomel, Republic of Belarus**ABSTRACT**

**Objective:** to evaluate the effect of flexion and extension of the body units during ice-hockey players' movements in the sitting position on the location of the joints in relation to the general center of body mass.

**Material and methods.** A group of 14 highly qualified ice-hockey players who performed running movements on skates and proprioceptive movements onto the strain platform in the ice-hockey player's sitting position. The biomechanical analysis of the movements was conducted with the use of the methods of video analysis, strain gauge, and myometrial method.

**Results.** The most optimal ranges of the articular angles of the knee and hip joints in the ice-hockey player's sitting position have been identified. In particular, in the fixation of the angular position of the knee joint within the range of 80–90 degrees, there was a decrease in the strength of the muscle pull of the quadriceps femoris on the anterior cruciate ligament. The value of this decrease varied within the range of 17–22 % of the average values of the indicator that were obtained when the angular position of the knee joint was less than 80 or more than 90 degrees. Flexion in the hip joint over the range of 42–55 degrees with the optimal position of the knee joint contributed to increased balance in the given position.

**Conclusion.** Flexion and extension of the torso lead to changes in the position of the joints associated with the general center of body mass (GCMB) and subsequent biomechanics of the sitting position. The deviation of the angular positions from the optimal ranges affects the trajectory of the GCMB with vertical vibrations, which, in its turn, negatively affects the speed of movement and stability of the ice-hockey player's sitting position. Going beyond the boundaries of the postural position zone can lead to a more rigid sitting position, which increases the risk of injury of the anterior cruciate ligament.

**Key words:** ice-hockey player's sitting position, biomechanics of movements, proprioception of position.

**Author contributions:** Bondarenko KK, Novik GV, Bondarenko AYe: organization of research, collection of material and video analysis of motion, obtaining experimental data, statistical processing of data, editing, discussion of data, review of publications on the topic of the article, verification critical content, manuscript approval for publication.

**Conflict of Interest:** Authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Bondarenko KK, Novik GV, Bondarenko AYe. Influence of the biomechanical parameters of movement on the ice-hockey player's sitting position. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):90–94. (In Russ.)

## Введение

Характер движений в спортивной деятельности определяется траекториями перемещения звеньев тела и силами, создаваемыми при взаимодействии этих сил. Изменение кинематических параметров движения влечет создание излишних напряжений в скелетных мышцах и суставах спортсмена, что повышает вероятность получения травмы [1].

Повреждение передней крестообразной связки в спортивной деятельности имеет достаточно широкое распространение, что может иметь негативные последствия для спортивного долголетия [2, 3]. Взаимосвязь влияния звеньев тела при удержании позных положений оказывают влияние на создание усилий на суставно-связочный аппарат спортсмена, задействованный при выполнении стойки или посадки. Различные условия посадки, связанные с углами сгибания колена и движения туловища, являются значительными факторами риска для получения травмы [4, 5]. Жесткая посадка, характеризующаяся уменьшенным сгибанием колена и бедра и увеличенной вертикальной силой реакции опоры, связана с повышенной нагрузкой на переднюю крестообразную связку [6]. Взаимосвязь перемещений звеньев тела относительно друг друга и общего центра масс тела (ОЦМт) влияет на биомеханику посадки [7], однако ее эффективность связана со спецификой выполняемого движения и коэффициентом жесткости опоры. При оценке движения хоккеиста не до конца решены вопросы оптимальности диапазонов углов суставных положений [8, 9]. Решение этих вопросов предопределяет возможность снижения травмирования сустава за счет уменьшения суставно-мышечного напряжения [10].

## Цель исследования

Оценить влияние сгибания и разгибания звеньев тела при перемещении в посад-

ке хоккеиста на положение суставов относительно ОЦМт и биомеханики положения.

## Материалы и методы

На основании полученных ранее экспериментальных данных была выдвинута гипотеза, что удлинение позы спортсмена при двигательном перемещении может вызвать движение бедер и коленей вперед, относительно всего ОЦМт, что создаст биомеханически невыгодное положение посадки. Это вызвало бы более жесткую посадку и уменьшение сгибания колена и бедра с созданием дополнительного напряжения на суставно-связочный аппарат хоккеиста.

Исследование проводилось на базе хоккейного клуба «Пинские ястребы» во время предсезонной подготовки сезона 2019–2020 гг. В нем приняли участие 14 спортсменов в возрасте 21–28 лет со стажем спортивной деятельности не менее 12 лет.

На сегментах тела в области большого бугра головки плечевой кости, большого вертела бедренной кости, наружного надмыщелка бедренной кости и наружной лодыжки большеберцовой кости были прикреплены светоотражающие маркеры. Видеоанализ осуществлялся при помощи двух синхронизированных видеокамер, установленных на пятном и пятнадцатом метре ледовой площадки (при оценке проприоцептивных положений скольжения на коньках) и видеокамеры и тензоплатформы при оценке перемещения в посадку хоккеиста. Видеосъемка осуществлялась в сагиттальной плоскости.

Перемещение в выпад с ноги на ногу выполнялось на тензометрическую платформу с фиксацией положения и с тензометрической платформы для определения мощности отталкивания. В момент постановки ноги на тензоплатформу фиксировали показатели величины силы реакции опоры, изменение положения центра давления на опоре, величину импульса силы реакции опоры и ее мощности. С помощью видеосъемки исследовалась скорость и траектория перемещения общего центра массы тела исследуемого.

Биомеханическая оценка функционального состояния скелетных мышц при выполнении пиковых нагрузок осуществлялась методом миографии [11].

### Результаты и обсуждение

Положение тазобедренного, коленного и голеностопного суставов относительно ОЦМт определялось в момент контакта с тензоплатформой. Биомеханическая оценка движения при перемещении в посадку с фиксацией позы позволила определить проприоцептивные характеристики полого положения. В частности, были определены угловые параметры движения тазобедренного и коленного суставов и динамические параметры воздействия на скелетные мышцы и суставно-связочный аппарат спортсмена. В мо-

мент постановки ноги на опору наибольшее воздействие испытывает передняя крестообразная связка из-за создания большого пикового момента сгибания в коленном суставе. За счет инерции перемещения на опору и действия сил реакции опоры скелетным мышцам необходимо увеличивать поглощение энергии, что ведет к снижению энергообеспечения пассивных элементов коленного сустава.

При фиксации углового положения коленного сустава в диапазоне 80–90 градусов миограмма показала снижение величины силы мышечной тяги четырехглавой мышцы бедра на переднюю крестообразную связку. Величина данного снижения варьировала в диапазоне 17–22 % от средних величин показателя, полученных при угловом положении коленного сустава менее 80 или более 90 градусов (рисунок 1).

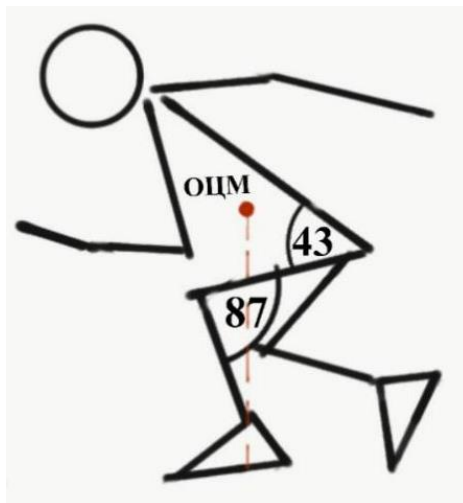


Рисунок 1 — Угловые положения коленного и тазобедренного суставов

Траектория перемещения голени опорной ноги вперед относительно бедра позволила рассчитать усилие, создаваемое в суставе скелетной мышцей. Выявлено увеличение силы мышечной тяги четырехглавой мышцы до 40 % относительно общего показателя мышц всего бедра. В ранее проведенных исследованиях с «хоккеистами», играющими на паркете (флорбол), получены данные, свидетельствующие, что нарушение траектории движения коленного сустава в 26,3 % случаев приводит к травмированию крестообразной связки [12].

Сгибания в тазобедренном суставе в диапазоне 42–55 градусов при оптимальном положении коленного сустава способствовали увеличению равновесия в заданной позе (рисунок 1). Чрезмерное сгибание или разгибание туловища в тазобедренных суставах (выход за границы диапазона) заставляло

компенсировать выход ОЦМт за границы устойчивости и изменять угол в коленном суставе опорной ноги, что приводило к повышению силы тяги четырехглавой мышцы бедра на переднюю крестообразную связку. При разгибании туловища в тазобедренных суставах и перемещении ОЦМт назад для предотвращения падения сгибание колена может не выполняться. При уменьшении угла сгибания туловища и бедра ОЦМт смещается вперед, вызывая активное сгибание колена для сохранения постуральной устойчивости.

Беговые движения на коньках позволили сравнить скользящее движение с параметрами проприоцепции позы, полученной в результате перемещения на тензоплатформу. У части спортсменов параметры угловых положений выходили за границы оптимальных диапазонов и приводили к вертикальным колебаниям ОЦМт (рисунок 2).

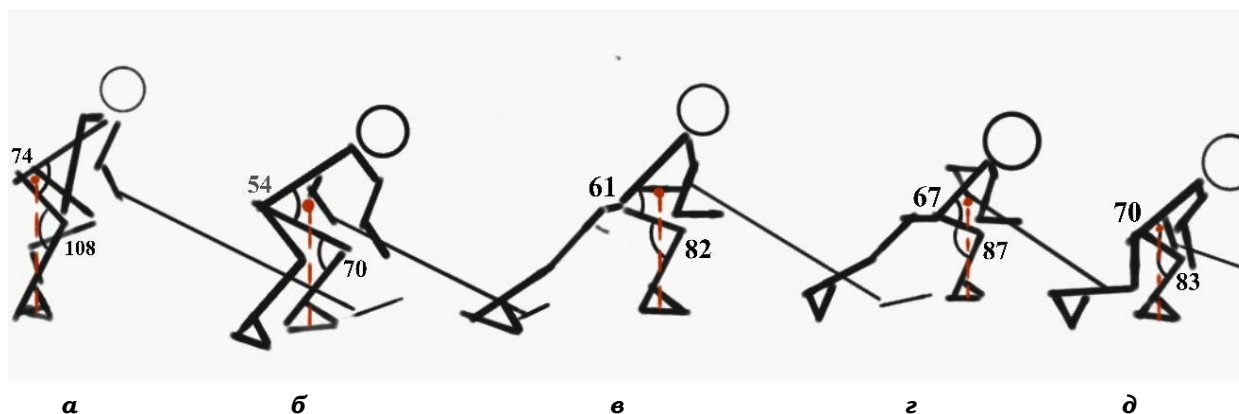


Рисунок 2 — Кинограмма бегового шага хоккеиста

Наиболее эффективное положение сгибания коленного сустава отмечается на рисунках 2в-2д. В позиции 2а угол в коленном суставе значительно превышает оптимальный диапазон, что приводит к разгибанию тазобедренного сустава и повышению ОЦМт для удержания равновесия. Вертикальные колебания приводят к снижению скорости бега хоккеиста. Для увеличения скорости спортсмену приходится при последующем шаге чрезмерно сгибать ногу в коленном суставе, что приводит к дополнительной нагрузке на переднюю крестообразную связку (рисунок 2б). Следует отметить, что угол сгибания туловища в тазобедренном суставе на данном рисунке находится в диапазоне «комфорта». Вместе с тем чрезмерное сгибание коленного сустава увеличивает силу мышечной тяги длинной головки четырехглавой мышцы бедра и создает излишнее напряжение на переднюю крестообразную связку.

### Заключение

Оценка изменения ОЦМт под воздействием угловых положений коленного и тазобедренного суставов способствует определению устойчивости позы хоккеиста, характеризующееся его посадкой. Выход за границы зоны постурального положения может приводить к более жесткой посадочной позе, что увеличивает риск травмирования передней крестообразной связки.

Сгибание и разгибание туловища приводят к изменению положения суставов, связанных с ОЦМт, и последующей биомеханикой посадки. Отклонение угловых положений от оптимальных диапазонов влияет на траекторию перемещения ОЦМт с вертикальными колебаниями, что, в свою очередь, негативно сказывается на скорости перемещения и устойчивости посадки хоккеиста.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко КК, Бондаренко АЕ, Боровая ВА. Взаимосвязь кинематических параметров движения с риском травматизма в метании копья. *Физическое Воспитание и Спортивная Тренировка*. 2019;4:13-21.
2. Marc Smith, Gillian Weir, Cyril J. Donnelly, Jacqueline Alderson. Do field hockey players require a sport-specific biomechanical assessment to classin their anterior cruciate ligament injury risk? *International conference on Biomechanics in sport*; 2016, 18-22 Juli. Tsukubo, Japan:335-38.
3. Donnelly CJ, Lloyd DG, Elliott BC, Reinbolt JA. Optimizing whole-body kinematics to minimize valgus knee loading during sidestepping: implications for ACL injury risk. *J Biomech*. 2012;45(149):1-7.
4. Бондаренко КК. Кинематические параметры положения коленного сустава при скольжении на лезвии конька. В сб. научных трудов Всероссийской научно-практической конференции: Современные технологии физического воспитания и спорта в практике деятельности физкультурно-спортивных организаций; 2019, 26 апреля. Елец, РФ; 2019:231-34.
5. Dempsey AR, Lloyd DG, Elliott BC, Steele JR, Munro BJ. Changing sidestep cutting technique reduces knee valgus loading. *Am J Sports Med*. 2009;37:194-200. doi: 10.1177/0363546509334373
6. Бондаренко КК, Бондаренко АЕ. Рациональность передвижений хоккеистов в зависимости от проприоцепции коленных суставов. Материалы. IX Всероссийской научно-практической конференции: Инновационные технологии в спорте и физическом воспитании подрастающего поколения; 2019, 19 апреля. Москва, РФ, 2019:501-04.
7. Dempsey AR, Elliott BC, Munro BJ, Steele JR, Lloyd DG. Whole body kinematics knee moments that occur during an overhead catch and landing task in sport. *Clin Biomech*. 2012;27:66-74.
8. Бондаренко КК, Бобарико РИ. Определение проприоцептивности суставных положений нижних конечностей хоккеистов. Материалы. V региональной научно-конференции молодых ученых: Современные проблемы физической культуры, спорта и молодежи; 2019, 28 февраля. Чуралча, 2019:65-68.
9. Pollard CD, Sigward SM, Powers CM. Gender differences in hip joint kinematics and kinetics during

- side-step cutting maneuver. *J Sports Med.* 2007;17:38-42.
10. Lynn S, Noffal GJ. Frontal plane moments in golf: Effect of target side foot position at address. *J Sci Med Sport.* 2010;9:275-81.
  11. Бондаренко КК, Бондаренко АЕ, Кобец ЕА. Изменение функционального состояния скелетных мышц под воздействием напряжённой нагрузочной деятельности. *Наука и Оsvita.* 2010;6:35-40.
  12. Бондаренко КК, Бондаренко АЕ. Факторы риска травматизма передней крестообразной связки при передвижении флорболистов. Актуальные проблемы медицины: сборник научных статей Респ. науч.-пр. конф. с межд. участием; 2019, 21-22 ноября. Гомель, РБ, 2019;4:15-8.

#### REFERENCES

1. Bondarenko KK, Bondarenko AYe, Borovaya VA. Vzaimosvyaz' kinematischeskikh parametrov dvizheniya s riskom travmatizma v metanii kop'ya. *Fizicheskoye Vospitaniye i Sportivnaya Trenirovka.* 2019;4:13-21. (in Russ.)
2. Marc Smith, Gillian Weir, Cyril J. Donnelly, Jacqueline Alderson. Do field hockey players require a sport-specific biomechanical assessment to classin their anterior cruciate ligament injury risk? International conference on Biomechanics in sport; 2016, 18-22 Juli.Tsukubo, Japan:335-38.
3. Donnelly CJ, Lloyd DG, Elliott BC, Reinbolt JA. Optimizing whole-body kinematics to minimize valgus knee loading during sidestepping: implications for ACL injury risk. *J Biomech.* 2012;45(149):1-7.
4. Bondarenko KK. Kinematischeskie parametry polozheniya kolennogo sustava pri skol'zhenii na lezvi kon'ka. V sb. nauchnyh trudov Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: Sovremennye tekhnologii fizicheskogo vospitaniya i sporta v praktike deyatel'nosti fizkul'turno-sportivnyh organizacij; 2019, 26 aprelya. Elec, RF; 2019:231-34. (in Russ.)
5. Dempsey AR, Lloyd DG, Elliott BC, Steele JR, Munro BJ. Changing sidestep cutting technique reduces knee valgus loading. *Am J Sports Med.* 2009;37:194-200. doi: 10.1177/0363546509334373
6. Bondarenko KK, Bondarenko AE. Racional'nost' peredvizhenij hokkeistov v zavisimosti ot proprioceptii kolennyh sustavov. Materialy. IX Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferencii: Innovacionnye tekhnologii v sporte i fizicheskom vospitanii podrastayushchego pokoleniya; 2019, 19 aprelya. Moskva, RF;2019. p.501-4. (in Russ.)
7. Dempsey AR, Elliott BC, Munro BJ, Steele JR, Lloyd DG. Whole body kinematics knee moments that occur during an overhead catch and landing task in sport. *Clin Biomech.* 2012;27:66-74.
8. Bondarenko KK, Bobariko RI. Opredelenie proprioceptivnosti sustavnyh polozhenij nizhnih konechnostej hokkeistov. Materialy. V regional'noj nauchno-konferencii molodyh uchenyh: Sovremennye problemy fizicheskoy kul'tury, sporta i molodezhi; 2019, 28 fevralya. CHurapcha, 2019. p.65-8. (in Russ.)
9. Pollard CD, Sigward SM, Powers CM. Gender differences in hip joint kinematics and kinetics during side-step cutting maneuver. *J Sports Med.* 2007;17:38-42.
10. Lynn S, Noffal GJ. Frontal plane moments in golf: Effect of target side foot position at address. *J Sci Med Sport.* 2010;9:275-81.
11. Bondarenko KK, Bondarenko AYe, Kobets EA. Izmeneniye funktsional'nogo sostoyaniya skeletnykh myshts pod vozdeystviyem napryazhonnoy nagruzochnoy deyatel'nosti. *Nauka i Osvita.* 2010;6:35-40. (in Russ.)
12. Bondarenko KK, Bondarenko AE. Faktory riska travmatizma perednej krestoobraznoj svyazki pri peredvizhenii florbolistov. Aktual'nye problemy mediciny: sbornik nauchnyh statej Resp. nauch.-pr. konf. s mezhd. uchastiem; 2019, 21-22 noyabrya. Gome'l, RB: 2019;4:15-18. (in Russ.)

Поступила 27.05.2020

Received 27.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Бондаренко Константин Константинович — к.п.н., доцент, доцент кафедры физического воспитания и спорта УО «Гомельский государственный медицинский университет»; заведующий кафедрой физического воспитания и спорта УО «Гомельский государственный университет имени Ф.Скорины»; e-mail: kostyabond67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7383-7790>

Новик Галина Владимировна — к.п.н., доцент, заведующая кафедрой физического воспитания и спорта УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: sport@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3349-9277>

Бондаренко Алла Евгеньевна — к.п.н., доцент, заместитель декана факультета физической культуры УО «Гомельский государственный университет имени Ф.Скорины»; e-mail: aebondarenko@gsu.by; <https://orcid.org/0000-0002-0566-0660>

#### Автор, ответственный за переписку:

Бондаренко Константин Константинович — e-mail: kostyabond67@mail.ru

#### Information about authors:

Konstantin K. Bondarenko — Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor at the Department of Physical Education and Sports of the EI «Gomel State Medical University», Head of the Department of Physical Education and Sports of Francisk Skorina Gomel State University; e-mail: kostyabond67@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7383-7790>

Galina V. Novik — Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physical Education and Sports of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: sport@gsmu.by; <https://orcid.org/0000-0003-3349-9277>

Alla Ye. Bondarenko — Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Deputy Dean of the Faculty of Physical Culture of Francisk Skorina Gomel State University; e-mail: aebondarenko@gsu.by; <https://orcid.org/0000-0002-0566-0660>

#### Corresponding author:

Konstantin K. Bondarenko — e-mail: kostyabond67@mail.ru

## УДК 316:61 ПРОБЛЕМА ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ С ПОЗИЦИИ СОЦИОЛОГИИ МЕДИЦИНЫ

© С. А. БОЙКО

УО «Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** обосновать приверженность лечению как форму социальной ответственности гражданина с позиций социологии пациента.

**Материалы и методы.** В работе использованы принципы и методы социологии медицины. Проведен социологический опрос репрезентативной выборки потребителей медицинской помощи (880 человек) о приверженности лечению, обоснована модель отношения соответствия как модель для последующей лекарственной терапии.

**Результаты и обсуждение.** Проведенный опрос показал, что каждый второй пациент узнает о своих правах из средств массовой информации. Мужчины существенно реже, чем женщины выполняют назначения врача ( $p < 0,01$ ). Женщины достоверно больше доверяют мнению врача о лечении, при несогласии скорее обратятся к другому специалисту, мужчины же достоверно чаще просто откажутся от лечения и иных рекомендаций лечащего врача. Основной причиной несоблюдения лечения респонденты называли собственную лень и/или неприязнь к приему лекарств в целом.

**Заключение.** Установлена низкая социальная ответственность пациентов в следовании рекомендациям врачей. В проблемное поле социологии медицины введено понятие «приверженность лечению».

**Ключевые слова:** социальная ответственность, приверженность лечению, социология пациента, социология медицины.

**Вклад авторов:** концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, создание анкеты, базы данных, статистическая обработка, анализ, написание текста, редактирование выполнены лично Бойко С.А. В сборе информации и обсуждении ключевых позиций анкеты принимали участие сотрудники кафедры общественного здоровья и здравоохранения.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор с БРФФИ № M19M-013 от 02.05.2019 г.).

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Бойко С.А. Проблема приверженности лечению с позиций социологии медицины. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;65(3):95–100

## THE PROBLEM OF ADHERENCE TO TREATMENT FROM THE STANDPOINT OF THE SOCIOLOGY OF MEDICINE

© SVETLANA L. BOYKO

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

### ABSTRACT

**Objective:** to substantiate adherence to treatment as a form of social responsibility of citizens from the standpoint of the sociology of patients.

**Material and methods.** The work uses the principles and methods of the sociology of medicine. A sociological survey of a representative sample of medical care consumers (880 people) on adherence to treatment was conducted, and a model of compliance ratio as a model for subsequent drug therapy was substantiated.

**Results and discussion.** The performed survey has shown that every second patient learns about their rights from the mass media. Men are significantly less likely than women to follow medical prescriptions ( $p < 0.01$ ). Women are significantly more likely to trust the doctor's opinion about treatment, if they disagree, they are more likely to turn to another specialist, while men are significantly more likely to simply refuse treatment and other recommendations from the attending doctor. The respondents called their own laziness and / or aversion to taking medications as the main reason for non-compliance with treatment.

**Conclusion.** Low social responsibility of patients for compliance with the doctor's recommendations has been found. The concept «adherence to treatment» has been introduced into the problem field of the sociology of medicine.

**Key words:** social responsibility, adherence to treatment, sociology of patients, sociology of medicine.

**The authors' contribution:** the concept and design of the research, review of publications on the topic of the article, creating a questionnaire, databases, statistical processing, analysis, writing the text, editing were made personally by S. L. Boyko. Employees of the Department of public health and public health participated in collecting information and discussing the key positions of the questionnaire.



**Conflict of interest:** the author declares that there is no conflict of interest.

**Funding:** the work was supported by the Belarusian Republican Foundation for basic research (agreement with BRFFI no. M19M-013 dated 02.05.2019).

**FOR CITATION:**

Boyko SL. The problem of adherence to treatment from the standpoint of the sociology of medicine. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):95–100. (In Russ.)

## Введение

Конституцией Республики Беларусь закреплена высокая социальная ответственность общества за каждого гражданина. Политика в области охраны здоровья и принципы деятельности системы здравоохранения определены законом Республики Беларусь «О здравоохранении» от 18.06.1993 г., где также широко представлены характеристики социальной ответственности всей системы и медицинских работников. Социальная ответственность реализована введением в закон понятия «медицинская этика и деонтология», закреплением прав граждан Республики Беларусь на доступное медицинское обслуживание, на бесплатную медицинскую помощь, доступность лекарственных средств, ответственность нанимателей за состояние здоровья работников и др. (статьи 2–4 закона Республики Беларусь «О здравоохранении»). Достаточно широко представлены права пациентов (статья 41 закона Республики Беларусь «О здравоохранении»), чему и общество, и сами пациенты уделяют особое внимание, знают и отстаивают свои права, в том числе связанные с профессиональной социальной ответственностью медицинских работников (например, участие в выборе методов оказания медицинской помощи) или этической ответственностью (уважительное и гуманное отношение со стороны работников здравоохранения). В условиях партнерской модели взаимоотношений «врач-пациент», пришедшей на смену жесткой патерналистской, существенно возрастает роль самого пациента в процессе принятия решений о своем здоровье и лечении заболеваний, и, соответственно, должна увеличиваться и социальная ответственность пациента за эти решения [2]. Наряду с реализацией прав пациента как гражданина необходимо принимать и обязанности (статья 42 закона Республики Беларусь «О здравоохранении»). Так, следование рекомендациям медицинских работников в процессе оказания медицинской помощи регулируется законом «О здравоохранении», но, как свидетельствуют многочис-

ленные исследования, около 1/3 пациентов стационара и 2/3 лиц, проходящих амбулаторное лечение, нерегулярно принимают или вообще не принимают назначенные им медикаменты [3]. Проблема приверженности лечению традиционно находилась в поле зрения медицинских психологов (индивидуально-психологические особенности пациента, типы отношения к болезни) и интернистов (медико-биологические теории). В проблемное поле социологии медицины термин «приверженность лечению» вводится впервые, как проявление пациентом высокой социальной ответственности (в случае соблюдения рекомендаций врача) или низкой социальной ответственности (в ситуации самолечения или игнорирования медицинских назначений). Несоблюдение назначений врача, поиск альтернативных методов лечения, самолечение и иные способы некомплаентного поведения (касается только медикаментозной терапии) или неприверженность лечению (игнорирование и несоблюдение всех рекомендаций врача — от медикаментозного лечения до изменения образа жизни и т. п.) приводят к увеличению медико-социального бремени болезней. Понимание приверженности лечению как формы социальной ответственности гражданина представляет собой новое направление в социологии пациента.

## Цель исследования

Обосновать приверженность лечению как форму социальной ответственности гражданина с позиций социологии пациента.

## Материалы и методы

Автором применен социологический подход к изучению социального аспекта приверженности лечению у пациентов амбулаторно-поликлинической сети. В социологическом опросе приняли участие 880 человек, 800 анкет были отобраны для дальнейшей статистической обработки, 37 % выборки — мужчины, 63 % — женщины. Социологический опрос проводился по ряду актуальных проблем оказания медицинской помо-

щи, блок вопросов о приверженности лечению был выделен отдельно и включал 9 вопросов.

Выборка была сформирована случайным образом, репрезентативность рассчитана исходя из генеральной совокупности в полуавтоматическом режиме, статистическая обработка проведена лично автором с помощью описательной статистики в программе «Statistica», 7.0.

### Результаты и обсуждение

Повсеместное распространение и широкое внедрение в повседневную жизнь интернета отразилось на активном поиске информации медицинского характера в глобальной сети. Источники информации, из которых респонденты узнали о своих правах, представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Источники получения информации о правах пациента\*

№№	Вариант ответа	Общая выборка, %
11	Лечащий врач	<b>31**</b>
22	Сотрудники медицинских организаций	18
33	Друзья и знакомые	18
44	Информационные материалы стендов поликлиники	13
55	Средства массовой информации	<b>53**</b>

\* — предлагалось выбрать несколько вариантов; \*\* —  $p < 0,01$

Очевидно, что каждый второй пациент узнает о своих правах из СМИ, каждый третий — от лечащего врача. И в первом, и во втором случае важно понимать степень социальной ответственности за полноту и корректность предоставления пациенту информации с обозначением не только прав, но и его социальной ответственности. Влияние СМИ связано напрямую с формированием имиджа здраво-

охранения, что происходит опосредованно через формирование общественного мнения и/или установок.

Женщины достоверно больше хотели бы получать информации от лечащих врачей, чем мужчины, в целом по выборке 46 % отметили, что хотели бы получать существенно больше информации непосредственно от врача. Подробная информация в относительных цифрах представлена в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение ответов пациентов на вопрос анкеты: «Достаточно ли информации о состоянии своего здоровья Вы получаете от медицинских работников?»

№№	Вариант ответа	Общая выборка, %	Мужчины, %	Женщины, %
11	Информации слишком много	6	9	4
22	Да, ровно столько, сколько нужно	48	55	44
33	Нет, хотелось бы больше	41	30	<b>49*</b>
44	Не получаю никакой информации	5	6	3
Итого:		100	100	100

\* —  $p < 0,01$

Каждый третий респондент (35 % выборки) отметил, что ему не совсем понятны разъяснения врача, сложности в понимании объяснений медицинских работников ранжирован следующим образом\*:

1 место — ответ: «врачи не объясняют, а пишут неразборчиво» — 38 %;

2 место — ответ: «врачи используют слишком много сложных, специальных терминов» — 37 %;

3 место — ответ: «врачи говорят неразборчиво, быстро, не повторяют и не уточняют непонятное» — 23 % (\* — предлагалось выбрать несколько вариантов).

Очевидно, что в ситуации непонимания своего состояния или плана лечения сомнительным будет сознательное следование этим рекомендациям или логически понятен поиск альтернативной информации в иных, доступных источниках.

Мужчины существенно реже, чем женщины выполняют назначения врача, что подтверждают данные таблицы 3.

Среди причин невыполнения рекомендаций врача пациенты мужского и женского пола назвали разные обстоятельства, результаты межгрупповых различий имеют статистическую достоверность (таблица 4).

Таблица 3 — Следование назначениям врача в общей группе и в группах мужчин и женщин\*

№№	Вариант ответа	Общая выборка, %	Мужчины, %	Женщины, %
11	да	62	55	66**
22	когда как	35	40	32
33	нет	3	5	2
Итого:		100	100	100

\* — предлагалось выбрать несколько вариантов; \*\* —  $p < 0,01$

Таблица 4 — Причины невыполнения рекомендаций врача (мнение пациентов)\*

Ранг	Мужчины		Ранг	Женщины	
№№	вариант ответа	%	№	вариант ответа	%
11	Из-за собственной лени	35**	1	Не хватает средств на лекарства	26**
22	Не люблю принимать лекарства	33**	2	Не согласна с методами и лекарствами, выбранными для лечения	24**
33	Не хватает средств на лекарства	20	3	Не люблю принимать лекарства	22

\* — предлагалось выбрать несколько вариантов; \*\* —  $p < 0,05$

Обращает внимание чрезвычайно высокий процент респондентов-мужчин (35 %), которые не принимают лечение по причине «собственной лени», что вполне может объясняться низкой социальной ответственностью и социально неактивной позицией. Каждая пятая женщина не согласна с методами и лекарствами, выбранными для лечения врачом, то есть не принимает мнение врача как неоспоримое и обязательное для выполнения. В последнем случае мнение пациента о формах и методах лечения напрямую связано с социальными установками

или «аттитюдами», когда через общественное мнение пропагандируются определенные стереотипы поведения, в том числе доверие или недоверие медицинским работникам.

Варианты поведения пациентов в случае несогласия с мнением врача имеют статистически значимые отличия в группах мужчин и женщин (таблица 5), в общей выборке лидируют следующие ответы: «обращаюсь к другому специалисту» — 28 %; «ничего не говорю, просто не выполняю их» — 30 %; «никаких действий не предпринимаю, выполняю, что сказано» — 20 %.

Таблица 5 — Ответы на вопрос: «Какие действия Вы предпринимаете, если не согласны с рекомендациями врача?»\*

Ранг	Мужчины		Ранг	Женщины	
№№	вариант ответа	%	№	вариант ответа	%
11	Ничего не говорю, просто не выполняю их	33**	1	Обращаюсь к другому специалисту	35**
22	Никаких действий не предпринимаю, выполняю, что сказано	20	2	Ничего не говорю, просто не выполняю их	29**
33	Объясняю врачу свою позицию/обращаюсь к другому специалисту	17**/17	3	Никаких действий не предпринимаю, выполняю, что сказано	20

\* — предлагалось выбрать несколько вариантов; \*\* —  $p < 0,05$

Женщины достоверно больше доверяют мнению врача о лечении, при несогласии скорее обратятся к другому специалисту, мужчины же достоверно чаще просто откажутся от лечения и иных рекомендаций лечащего врача. Мнение большинства отражает общественные настроения и может быть рассмотрено как стереотип поведения в подобной ситуации, что свидетельствует в пользу «аттитюдальной» модели комплаенса, то есть о приверженности лечению во взаимосвязи с общественным мнением.

По полученным нами ранее данным, среди лидирующих запросов белорусов в кардиологии выделены диагностическая и консультативная сфера, при анализе лечебного интереса пользователей Яндекса наблюдалось увлечение народными методами лечения и лечением в домашних условиях [1]. По информации зарубежных коллег 38 % пользователей сети в Германии, 30 % — в Великобритании, более 15 % — в Польше систематически интересуются и получают информацию медицинского характера самостоятельно через интернет [3].

В таблице 6 приведены основные источники медицинского содержания по результатам настоящего опроса.

Несмотря на то, что более половины респондентов отметили, что основным источником медицинской информации для них является контакт с медицинскими работниками, обращает на себя внимание чрезвычайно вы-

сокий процент — 53 % выборки лиц, которые используют интернет для поиска информации о заболевании и методах лечения. И в этой связи возникает необходимость развития медицинских порталов, размещения новостей на официальных сайтах учреждений здравоохранения, более широка профилактическая работа через электронные СМИ.

Таблица 6 — Источники получения пациентами информации о заболеваниях, методах их лечения и лекарственных препаратах\*

№№	Вариант ответа	Общая выборка, %	Мужчины, %	Женщины, %
11	От медицинских работников	<b>61**</b>	61	60
22	Из информационных объявлений в поликлинике	7	8	6
33	От знакомых и родственников	<b>27**</b>	28	30
44	Из научно-популярной литературы	13	12	14
55	Из периодических изданий	5	3	5
66	По радио	4	5	3
77	По телевизору	19	23***	16
88	Через интернет	<b>53**</b>	43	58
99	Другое	0	0	3

\* — предлагалось выбрать несколько вариантов; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,05$ , межгрупповые различия

Наряду с недостаточной ответственностью пациентов в их отношении к назначениям врача отмечается наличие у них критической оценки, то есть каждый третий пациент объясняет ухудшение своего физического состояния именно невниманием к своему здоровью.

### Заключение

Таким образом, установлена низкая социальная ответственность пациентов в следовании рекомендациям врачей при сохранности индивидуально-психологического компонента понимания причины ухудшения самочувствия. Полученные результаты являются важными для практики как при проведении мотивационных бесед врачами общей практики, так и для целей психологического сопровождения лечебного процесса. В проблемное поле социологии медицины введено понятие «социальная ответственность пациента» в виде приверженности/ неприверженности лечению. Установлены гендерные различия в отношениях пациентов к назначениям врача, вариантам несоблюдения рекомендаций врача. Обоснована аттитюдальная модель

комплаенса, как формы приверженности медикаментозной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко СЛ. О новых способах анализа и изучения спроса населения на медицинские и связанные со здоровьем услуги. *Вопросы Организации и Информатизации Здравоохранения*. 2018;4:73-81.
2. Сурмач МЮ. Социология медицины: предмет, методология и сферы применения в Республике Беларусь. Гродно, РБ: УО «ГрГМУ», 2016. 316 с.
3. Тхостов АШ. Проблема формирования приверженности лечению при хронических заболеваниях. *Клиническая Психология в Здравоохранении и Образовании*. 2011;2:2-3.

### REFERENCES

1. Boiko SL. O novykh sposobakh analiza i izucheniya sprosa naseleniya na meditsinskie i svyazannye so zdorov'em uslugi. *Voprosy Organizatsii i Informatizatsii Zdravookhraneniya*. 2018;4:73-81. (in Russ.)
2. Surmach MYu. Sotsiologiya meditsiny: predmet, metodologiya i sfery primeneniya v Respublike Belarus'. Grodno, RB: UO «GrGMU», 2016. 316 p. (in Russ.)
3. Tkhostov ASh. Problema formirovaniya priverzhenosti lecheniyu pri khronicheskikh zabolovaniyakh. *Klinicheskaya Psikhologiya v Zdravookhraneni i Obrazovanii*. 2011;2:2-3. (in Russ.)

Поступила 05.02.2020  
Received 05.02.2020

Принята в печать 24.09.2020  
Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторах:**

Бойко Светлана Леонидовна — к.м.н, доцент, декан медико-психологического факультета учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; e-mail: sduduk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8767-6892>

**Автор, ответственный за переписку:**

Бойко Светлана Леонидовна — e-mail: sduduk@yandex.ru

**Information about authors:**

*Svetlana L. Boyko* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Dean of the Mental Health Faculty of the educational institution «Grodno State Medical University»; e-mail: sduduk@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8767-6892>

**Corresponding author:**

Svetlana L. Boyko — e-mail: sduduk@yandex.ru

УДК 316.6:614.2-057.875

**СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТНОШЕНИЯ  
К ЗДОРОВЬЮ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

© Н. В. ГАПАНОВИЧ-КАЙДАЛОВ

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования:** выявить социально-психологические особенности отношения к здоровью у студентов медицинского университета.

**Материал и методы.** Использовались методы теоретического анализа философской, психолого-педагогической литературы по проблеме исследования; анкетирования, наблюдения; статистического анализа эмпирических данных ( $\varphi^*$  — угловое преобразование Фишера, метод ранговой корреляции Спирмена). Выборку исследования составили 160 студентов медицинских университетов Республики Беларусь.

**Результаты.** Проведенное исследование позволило определить теоретические основы для формирования у студентов медицинского университета современных представлений о здоровье и здоровом образе жизни. Анализ социально-психологических аспектов отношения к здоровью студентов младших курсов медицинского университета показал, что для участников исследования, прежде всего, характерны шаблонные представления («спорт — это здоровье») и недостаточное понимание взаимосвязи состояния здоровья и приверженности здоровому образу жизни.

**Заключение.** Для обеспечения высокого качества профессионального медицинского образования необходимо формировать у студентов представление о здоровье и здоровом образе жизни, основываясь на концепции позитивного здоровья. Медицинские работники должны понимать особую важность наряду с медикаментозным лечением пропаганды здорового образа жизни среди населения, которая будет неэффективной, если сами будущие врачи уделяют недостаточно внимания своему здоровью.

**Ключевые слова:** здоровье, отношение к здоровью, здоровый образ жизни, приверженность здоровому образу жизни.

**Вклад автора:** Гапанович-Кайдалов Н.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, получение эмпирических данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Гапанович-Кайдалов НВ. Социально-психологические аспекты отношения к здоровью студентов медицинского университета. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):101–108

**SOCIO-PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF MEDICAL STUDENTS'  
ATTITUDE TOWARD HEALTH**

© NIKOLAI V. GAPANOVICH-KAIDALOV

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

**Objective:** to identify the socio-psychological features of medical students' attitude toward health.

**Material and methods.** The methods of theoretical analysis of philosophical, psychological and pedagogical literature on the research problem; methods of questioning, observation; statistical analysis of empirical data ( $\varphi^*$  — Fisher's criterion, Spearman's rank correlation method) were used.

**Results.** The performed study has made it possible to determine the theoretical bases for the formation of modern notions about health and a healthy lifestyle in medical students. The analysis of the socio-psychological aspects of junior medical students' attitude toward health has showed that mainly stereotyped notions such as («sport is health») and inadequate understanding of the relation of a health status and commitment to a healthy lifestyle are typical for the study participants.

**Conclusion.** In order to ensure high quality of professional medical education, it is necessary to form notions about health and a healthy lifestyle based on the concept of positive health in medical students. Health providers should understand a special importance of healthy lifestyle promotion among population, which will be ineffective if future doctors themselves will not pay enough attention to their health.

**Key words:** health, attitude toward health, healthy lifestyle, commitment to a healthy lifestyle.

**Author contributions:** research concept and design, collecting material, obtaining empirical data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** author declares no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Gapanovich-Kaidalov NV. Socio-psychological aspects of medical students' attitude toward health. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):101–108. (In Russ.)

### Введение

Для профессионального становления медицинского работника особое значение имеет понимание им здоровья, как основной цели профессиональной деятельности, и здорового образа жизни, как основного средства достижения этой цели. Право на здоровье и достижение такого его уровня, который бы позволил вести продуктивный в социальном и экономическом плане образ жизни на протяжении многих лет, является приоритетом как Всемирной организации здравоохранения, так и правительств многих стран. Развитие медицинской науки и появление современных медицинских технологий приводят к изменениям в общественном сознании. Однако изменения, касающиеся образа жизни людей, их отношения к здоровью, происходят достаточно медленно.

Многие актуальные демографические, социальные, экономические и экологические проблемы обусловлены неопределенностью самого термина «здоровье», недостаточно ответственным отношением к здоровью населения и самих медицинских работников, слабой приверженностью здоровому образу жизни. Например, по некоторым данным [1] не более 8 % студентов ведут здоровый образ жизни.

В соответствии с Образовательным стандартом высшего образования Республике Беларусь ОСВО 1-79 01 01-2013 специальности «Лечебное дело» [2] и других медицинских специальностей важнейшими задачами профессиональной деятельности медицинского работника являются:

- использование биологических знаний для обоснования основ здорового образа жизни;
- пропаганда среди населения здорового образа жизни;
- проведение лечебно-профилактических мероприятий по обеспечению безопасности жизни и здоровья;
- формирование здорового образа жизни населения.

Следовательно, профессиональное становление медицинского работника предпо-

лагает формирование у студентов представления о здоровье и определенного отношения к нему.

Таким образом, актуальной задачей представляется исследование отношения к здоровью студентов медицинского университета.

### Цель исследования

Выявить социально-психологические особенности отношения к здоровью у студентов медицинского университета.

### Методы исследования

Были использованы следующие методы:

— теоретический анализ литературы по проблеме исследования, содержания образовательных стандартов медицинских специальностей;

— социологические методы, позволяющие провести анализ отношения студентов к здоровью, их удовлетворенности состоянием своего здоровья, их представлений о факторах, влияющих на здоровье в современных условиях;

— методы статистического анализа для обобщения, систематизации, наглядного представления эмпирических данных ( $\varphi^*$  — угловое преобразование Фишера, метод ранговой корреляции Спирмена).

В качестве диагностического инструментария использовалась специальная анкета, которая представляет собой адаптированный вариант опросника «Отношение к здоровью» Р. А. Березовской [7]. В соответствии с выбранной моделью отношения к здоровью, предполагающей изучение когнитивного, эмоционального, поведенческого и ценностно-мотивационного компонентов отношения к здоровью, мы предложили студентам медицинского университета оценить, в какой степени они владеют информацией о том, как следить за своим здоровьем, вести здоровый образ жизни.

Кроме того, респондентам было необходимо выбрать среди ряда понятий («спорт», «красота», «долголетие», «самореализация» и др.) те, с которыми у них прежде всего ассоциируется понятие «здоровье».

Также студентам нужно было оценить влияние на здоровье таких факторов, как экологическая ситуация, условия труда/обучения, качество и доступность медицинской помощи и др. Одной из задач исследования было установление степени удовлетворенности студентов состоянием своего здоровья. Помимо этого респонденты должны были ответить, в какой степени они следят за своим здоровьем, ведут здоровый образ жизни.

Выборку исследования составили студенты медицинских университетов Республики Беларусь. Всего было опрошено 160 человек (114 девушек и 46 юношей). Средний возраст составил 18,5 года.

### **Результаты и обсуждение**

Для целей нашего исследования важно было проанализировать такие взаимосвязанные понятия, как «здоровье», «отношение к здоровью» и «здоровый образ жизни». Рассмотрены следующие социально-психологические аспекты отношения к здоровью.

1. Интерпретация понятия «здоровье» (когнитивный аспект).

Согласно Уставу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье определяется как «состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов».

Теоретический анализ литературы показывает, что многие исследователи, формулируя определение здоровья, говорят о состоянии организма либо о его способности к адаптации и развитию.

Здоровье как состояние организма можно описать следующим образом: целостное многомерное динамическое состояние в конкретных социально-экономических условиях, обеспечивающее человеку возможность осуществления биологических и социальных функций (А. Г. Шедрина); гармоничное единство биологических и социальных характеристик (Ю. П. Лисицын); гармоническое взаимодействие и функционирование всех органов и систем человека (С. Я. Чикин); уровень или состояние функциональных возможностей организма, амплитуда его компенсаторных и адаптационных реакций в экстремальных условиях, резервные возможности организма (Н. М. Амосов) и др.

Здоровье как способность к адаптации и развитию: адаптивность организма, его возможность адаптироваться к условиям окружающей среды для эффективного социального, психологического и биологического взаимодействия с ней (Р. М. Баев-

ский); способность организма сохранять свою психофизиологическую устойчивость при адаптации к различным нагрузкам и факторам окружающей среды (Р. И. Айзман); возможности максимальной реализации заложенной генетической программы (Э. Н. Вайнер); процесс сохранения и развития его биологических, физиологических и психологических возможностей организма для поддержания высокой социальной активности и обеспечения максимальной продолжительности жизни (В. П. Казначеев) и др.

Особое значение имеет интерпретация здоровья с точки зрения организации медицинской помощи и обеспечения общественного здоровья. Можно сформулировать негативные и позитивные концепции здоровья.

Негативные концепции определяют здоровье с точки зрения отсутствия неблагоприятных симптомов, болей, инфекций и в целом — болезней. Значит, именно предупреждение и лечение заболеваний выступают в качестве основного приоритета здравоохранения. При этом профессиональная деятельность медицинских работников должна быть направлена на избавление от болезней или профилактику заболеваемости.

Позитивные концепции ориентированы на улучшение состояния здоровья, расширение возможностей для саморазвития и саморегуляции. Главной целью является достижение физического и психологического благополучия.

В зарубежной психологии именно позитивному здоровью посвящен целый ряд исследований (М. Jahoda, G. Vaillant, В. Fredrickson и др.). Так, например, G. Vaillant характеризует психическое здоровье с точки зрения наличия совокупности сильных сторон личности, а не отсутствия слабостей; зрелость; примат позитивных эмоций; субъективное ощущение благополучия и др. [6].

Концепция позитивного здоровья с каждым годом все шире используется в качестве теоретической и методологической основы для организации деятельности системы здравоохранения.

Таким образом, здоровье — это оптимальное функциональное состояние и развитие организма в текущих психофизиологических и социально-экономических условиях.

2. Личностная значимость здоровья (эмоциональный аспект).

Отношение к здоровью, как отмечает Р. А. Березовская [7, 8], традиционно определяется как «система избирательных связей индивида с различными явлениями окружающей действительности, способствующих или угрожающих здоровью лю-



дей, а также отражающих определенную оценку человеком своего физического и психического состояния».

В современной психологии термин «отношение» означает оценку чего-либо или кого-либо, как привлекательного или непривлекательного, на основании выбранного критерия [7].

По мнению ряда исследователей (Р. А. Березовская, Т. Ю. Мысина, И. А. Новикова, М. И. Томилова, и др.), в структуре отношения целесообразно выделить когнитивный, ценностно-мотивационный, аффективный и поведенческий аспекты. В частности, когнитивный компонент включает знания о здоровье, здоровом образе жизни, факторах риска для здоровья [8–11]. Ценностно-мотивационный компонент определяет место здоровья в системе основных жизненных приоритетов и ориентиров. Аффективный компонент характеризует чувства и переживания, связанные со здоровьем; удовлетворенность своим состоянием здоровья. Поведенческий компонент — особенности поведения, степень приверженности здоровому образу жизни.

3. Целенаправленная деятельность по поддержанию и укреплению здоровья (поведенческий аспект).

Понятие «здоровый образ жизни» характеризуется высокой степенью научной неопределенности. Как правило, здоровый образ жизни рассматривается скорее с моральных, а не с научных позиций: «забота о собственном здоровье и здоровье окружающих — не только личное дело каждого человека, но также его общественный долг» [12].

С научной точки зрения образ жизни представляет собой «индивидуально усваиваемый или избираемый, устойчиво воспроизводящий отличительные черты общения, бытового уклада, манеры, привычки, склонности, типичные для определенной категории лиц, выявляющие своеобразие их духовного мира» [13].

Специфические черты здорового образа жизни можно охарактеризовать через описание его компонентов.

Так, М. Мартинковский выделяет следующие компоненты здорового образа жизни: знание самого себя; поддержка сил организма в постоянной готовности; правильное употребление лекарственных средств; всесторонняя физическая активность; правильное питание; закаливание; наличие навыков борьбы со стрессом; отсутствие вредных привычек; доброжелательность к людям [14].

Э. Н. Вайнер считает, что здоровый образ жизни определяется оптимальным

двигательным режимом; тренировкой иммунитета, закаливанием; рациональным питанием; наличием навыков психофизиологической регуляции; психосексуальной культурой; отсутствием вредных привычек; рациональным режимом дня; валеологическим самообразованием [15].

С. И. Горчак в качестве компонентов здорового образа жизни рассматривает гигиенически обоснованное поведение; оптимальный режим труда; достаточная двигательная активность; рациональное питание; отказ от вредных привычек; отдых; полезные формы досуга [16].

Таким образом, здоровье является следствием здорового образа жизни. При этом отношение к здоровью можно отождествить с отношением к здоровому образу жизни. Более того, исходя из характеристики здорового образа жизни с точки зрения его компонентов, можно также говорить о его когнитивном, ценностно-мотивационном, аффективном и поведенческом аспектах.

В нашем исследовании были выявлены и проанализированы представления студентов медицинского университета о здоровье и здоровом образе жизни.

Исследование проводилось в три этапа.

На первом этапе мы оценивали, как студенты понимают здоровье и здоровый образ жизни. По мнению значительной части опрошенных, здоровье и здоровый образ жизни предполагают занятия спортом (66,9 %), здоровое питание (54,4 %), благоприятную экологическую ситуацию, чистый воздух (46,9 %). Менее значимыми для здоровья, по мнению студентов, являются туризм (9,4 %), общение (11,3 %), хобби (20 %). В целом респонденты охарактеризовали здоровье с точки зрения физической активности и хорошего физиологического состояния организма (рисунок 1). При этом меньшее внимание уделяется психологическому здоровью: «общение» (11,3 %), «самореализация» (21,9 %) и др.

Также мы сравнили ответы респондентов мужского и женского пола (таблица 1). С помощью критерия  $\varphi^*$  — угловое преобразование Фишера удалось выявить статистически значимые различия по таким компонентам здоровья, как «спорт», «красота», «счастье», «удовольствие», «чистый воздух» и «хобби». Представления девушек можно охарактеризовать как более сформированные и эмоционально окрашенные. У респондентов женского пола здоровье и здоровый образ жизни ассоциируются, прежде всего, со спортом, здоровым питанием и чистым воздухом. Кроме того, их

оценки более эмоциональны, так как они чаще указывали на счастье и красоту. Представления юношей о здоровье оказались более поверхностными, поскольку среди их ответов гораздо чаще встречались удовольствие и хобби. Как юноши, так и

девушки недооценивают психологический компонент здоровья (очевидно, в силу выбранных ими медицинских специальностей). Этим, на наш взгляд, объясняется редкость ответов «общение», «самореализация», «радость».

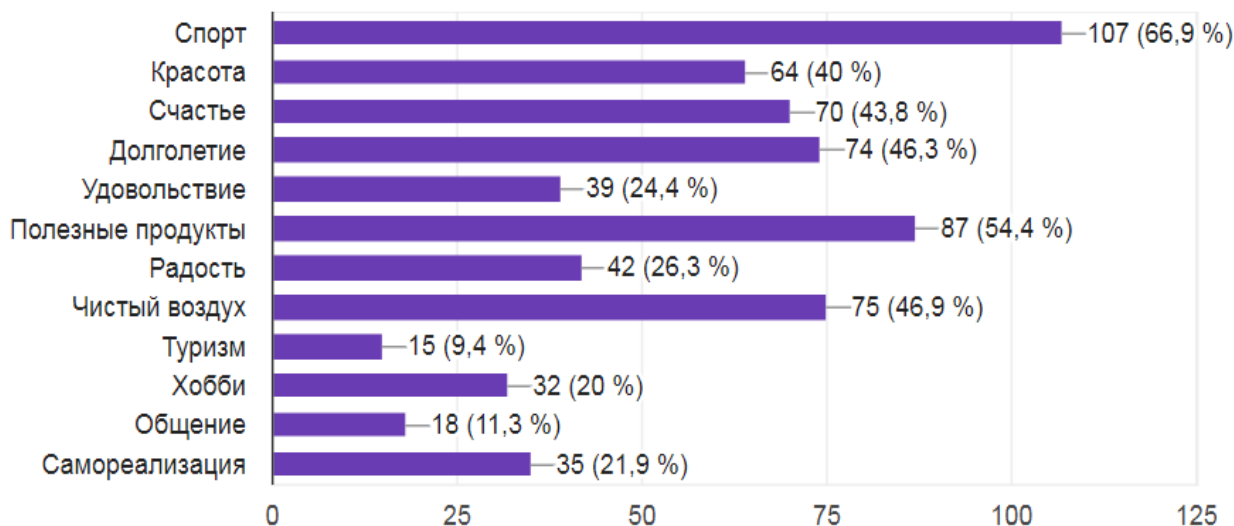


Рисунок 1 — Основные компоненты здоровья/здорового образа жизни, по мнению участников исследования (n = 160)

Таблица 1 — Соотношение частоты встречаемости ответов участников исследования, раскрывающих содержание понятия «здоровье» (критерий  $\varphi^*$ )

Компоненты здоровья	Пол		$\varphi^*$
	мужской	женский	
Спорт	47,8 %	74,6 %	3,195***
Красота	21,7 %	47,4 %	3,149***
Счастье	23,9 %	51,8 %	3,349***
Долголетие	56,5 %	42,1 %	1,655
Удовольствие	41,3 %	17,5 %	3,051***
Здоровое питание	41,3 %	59,6 %	2,107*
Радость	32,6 %	23,7 %	1,134
Чистый воздух	32,6 %	52,6 %	2,336**
Туризм	6,5 %	10,5 %	0,824
Хобби	43,5 %	10,5 %	4,465***
Общение	10,9 %	11,4 %	0,092
Самореализация	28,3 %	19,3 %	1,214

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$

Второй этап исследования был посвящен изучению основных факторов, влияющих на состояние здоровья. Участники исследования должны были дать им оценку по десятибалльной системе. По мнению большинства опрошенных, наибольшее влияние на состояние здоровья оказывают качество питания (8,31), качество и доступность медицинской помощи (8,23) и физическая активность (8,16). Менее значимыми оказались отношения в семье (7,33), интеллектуальная активность (7,3) и использование информационных технологий (6,41).

Нами было проведено сравнение ответов участников исследования мужского и женского пола. Юноши статистически достоверно чаще, чем девушки максимально высоко оценивали (10 баллов) влияние экологической ситуации на здоровье ( $\varphi^* = 2,914$ ;  $p < 0,01$ ), качества питания ( $\varphi^* = 2,925$ ;  $p < 0,01$ ), условий труда или обучения ( $\varphi^* = 2,851$ ;  $p < 0,01$ ). При этом девушки статистически значимо чаще максимально оценивали влияние на здоровье использования информационных технологий ( $\varphi^* = 2,29$ ;  $p < 0,05$ ).

Следовательно, по мнению студентов медицинского университета, основными факторами, влияющими на здоровье, являются: качество питания, качество и доступность медицинской помощи и физическая активность. При этом как юноши, так и девушки, очевидно, ввиду их возраста и медицинской специальности меньшее значение придают отношениям в семье, интеллектуальной активности, а также использованию информационных технологий (компьютер, телефон и др.).

Третий этап нашего исследования был посвящен оценке респондентами состояния своего здоровья, своей осведомленности об основных способах поддержания здорового образа жизни, своей активности по поддержанию и укреплению здоровья. В среднем состояние своего здоровья респонденты оценивают по 10-балльной шкале — 7,1. При этом среднее значение для девушек (7,24) оказалось выше, чем для юношей (6,76). Оценили состояние своего здоровья от 1 до 5 баллов статистически значимо больше юношей, чем девушек ( $\phi^* = 2,16$ ;  $p < 0,05$ ). На вопрос: «В какой степени Вы владеете информацией о том, как следить за своим здоровьем, вести здоровый образ жизни?» — также были получены оценки по 10-балльной шкале, среднее значение которых составило 7,88 ( $Md = 8$ ); на вопрос: «В какой степени Вы следите за своим здоровьем, ведете здоровый образ жизни?» — 6,78 ( $Md = 7$ ). Причем существенных различий между ответами на эти вопросы между девушками и юношами не выявлено.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена нами была проанализирована взаимосвязь между оценкой респондентами состояния своего здоровья, своей осведомленности о здоровом образе жизни и своих усилий по поддержанию здоровья и ведению здорового образа жизни. Было установлено, что чем выше юноши оценивают состояние своего здоровья, тем меньше они прилагают усилий по ведению здорового образа жизни ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ). При этом чем выше уровень осведомленности о здоровье, тем больше усилий они прилагают по поддержанию здорового образа жизни ( $r = 0,71$ ;  $p < 0,01$ ). В отличие от юношей для девушек выявлена зависимость иного рода: чем выше они оценивают состояние своего здоровья, тем больше усилий предпринимают по сохранению здоровья и поддержанию здорового образа жизни ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,01$ ). Также как и для юношей, для девушек установлено, что чем больше они знают о здоровом об-

разе жизни, тем больше усилий прилагают по поддержанию и сохранению здоровья ( $r = 0,41$ ;  $p < 0,01$ ).

### Заключение

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы и обобщения:

— проблема понимания здоровья и здорового образа жизни будущими медицинскими работниками особенно актуальна, что закреплено в списках необходимых компетенций образовательных стандартов медицинских специальностей;

— здоровье можно рассматривать, как совокупность функциональных возможностей организма, обеспечивающих адекватные компенсаторно-адаптационные реакции в экстремальных условиях;

— с медицинской точки зрения, здоровье интерпретируется либо как отсутствие заболеваний (негативная концепция), либо как наличие совокупности сильных сторон личности, зрелость; примат позитивных эмоций; субъективное ощущение благополучия и др. (позитивная концепция);

— отношение к здоровью включает знания о здоровье и здоровом образе жизни; место здоровья в системе основных жизненных приоритетов и ориентиров; удовлетворенность состоянием своего здоровья; степень приверженности здоровому образу жизни;

— представления о здоровье студентов медицинского университета, прежде всего, включают спорт, здоровое питание, хорошую экологическую ситуацию; будущие медики недооценивают психологический компонент здоровья (общение, самореализация, радость);

— по аналогии с компонентами здоровья студенты выделяют среди факторов, влияющих на здоровье, качество питания, качество и доступность медицинской помощи, физическую активность. При этом недооценивается влияние отношений в семье, интеллектуальной активности, использования информационных технологий (компьютер, телефон и др.);

— студенты младших курсов в среднем высоко (примерно на 7 баллов) оценивают состояние своего здоровья, свою осведомленность о здоровом образе жизни и свою приверженность здоровому образу жизни;

— приверженность здоровому образу жизни участников исследования коррелирует с их оценкой состояния своего здоровья и их осведомленностью о здоровье и здоровом образе жизни.

Таким образом, важнейшей задачей медицинского образования представляется

формирование у студентов медицинского университета современных представлений о здоровье и здоровом образе жизни, начиная с младших курсов. Профессиональное становление медицинского работника и эффективность его последующей профессиональной деятельности зависят от его понимания взаимосвязи состояния своего здоровья и приверженности здоровому образу жизни (спорт, здоровое питание, гигиена и др.). Кроме того, студенты младших курсов медицинского университета имеют недостаточно четкое представление о психологическом здоровье, недооценивают его важность, его взаимосвязь с психическим и физиологическим состоянием организма. Вместе с тем это принципиально важный вопрос для формирования и пропаганды здорового образа жизни среди населения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гурьев СВ. Формирование культуры здорового образа жизни студенческой молодежи. В сб: Современные проблемы формирования здорового образа жизни у студенческой молодежи. Минск, РБ: БГУ; 2018. 159-62.
2. Образовательный стандарт высшего образования по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело» [Электронный ресурс] 2013 [дата обращения: 2020 май 06]. Режим доступа: [http://www.gsmu.by/file/ych\\_deyatel/OS/lf.pdf](http://www.gsmu.by/file/ych_deyatel/OS/lf.pdf)
3. Щедрина АГ. Онтогенез и теория здоровья. Новосибирск, РФ: Наука; 1998. с. 17.
4. Баевский РМ. Валеология и проблемы самоконтроля здоровья в экологии человека. Магадан, РФ: С ВНИЦ ДВО РАН; 1996. 55с.
5. Айзман РИ. Здоровье населения России: медико-социальные и психолого-педагогические аспекты формирования. Новосибирск, РФ; 1996. 197 с.
6. Vaillant G. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry*. 2012;11:93-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654934>
7. Березовская РА. Исследования отношения к здоровью: современное состояние проблемы в отечественной психологии. *Вестник СибГУ*. 2011;1:221-6.
8. Березовская РА, Никифоров ГС. Отношение к здоровью. В кн: Психология здоровья. СПб, РФ; 2003. 275-91.
9. Кокурина ИГ. «Отношение» как фундаментальная категория социальной психологии в анализе мотивации совместной деятельности. *Вестн Моск Ун-та. Сер. 14. Психология*. 2012;1:29-39.
10. Мысина ТЮ. Формирование ценностного отношения к здоровью студентов вуза. *Вестник Самарской Гуманитарной Академии. Серия «Психология»*. 2011; 2(10): 46-57.
11. Макаров АВ, Максимов НИ, Федин ВТ. Образовательные стандарты подготовки специалистов с высшим образованием в Республике Беларусь и Российской Федерации. Москва, РФ; 2013. 161 с.
12. Лоранский ДН, Шмидт В. Санитарное просвещение: Междунар. терминолог. словарь. Москва, РФ: Медицина; 1981. 237 с.
13. Возьмитель АА, Осадчая ГИ. Образ жизни: теоретико-методологические основы анализа. *Социологические Исследования*. 2009;8:58-65.
14. Мартинковский М. Здоровье и здоровый образ жизни в ценностных ориентациях молодежи. Минск, РБ: Технопринт; 2003. 275 с.
15. Вайнер ЭН. Валеология. Москва, РФ: Флинта; Наука; 2005. 416 с.
16. Горчак СИ. К вопросу о дефиниции здорового образа жизни. *Здоровый Образ Жизни: Социально-Философские и Медико-Биологические Проблемы*. Кишинев: Штиинца; 1991. с. 19-39.

#### REFERENCES

1. Guriev ST. Formirovanie kultury zdorovogo obraza zhizni studencheskoj molodezhi. V sb: *Sovremennye problemy formirovaniya zdorovogo obraza zhizni u studencheskoj molodezhi*. Minsk: BSU, 2018. p.159-62. (in Russ.)
2. *Obrazovatel'nyj standart vysshogo obrazovaniya po special'nosti 1-79 01 01 «Lechebnoe delo» [Elektronnyj resurs] 2013 [data obrashcheniya: 2020 maj 06]. Rezhim dostupa: [http://www.gsmu.by/file/ych\\_deyatel/OS/lf.pdf](http://www.gsmu.by/file/ych_deyatel/OS/lf.pdf) (in Russ.)*
3. SHChedrina AG. Ontogenez i teoriya zdorov'ya. Novosibirsk, RF: Nauka; 1998. p. 17. (in Russ.)
4. Baevskij RM. Valeologiya i problemy samokontrolya zdorov'ya v eko-logii cheloveka. Magadan, RF: S VNC DVO RAN; 1996. 55p. (in Russ.)
5. Ajzman RI. Zdorov'e naseleniya Rossii: mediko-social'nye i psihologo-pedagogicheskie aspekty formirovaniya. Novosibirsk, RF; 1996. 197 p. (in Russ.)
6. Vaillant G. Positive mental health: is there a cross-cultural definition? *World Psychiatry*. 2012;11:93-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654934>
7. Berезovskaya RA. Issledovaniya otnosheniya k zdorov'yu: sovremennoe sostoyanie problemy v otechestvennoj psihologii. *Vestnik SpbGU*. 2011;1:221-6. (in Russ.)
8. Berезovskaya RA, Nikiforov GS. Otnoshenie k zdorov'yu. V kn: *Psihologiya zdorov'ya*. SPb, RF; 2003. p.275-91. (in Russ.)
9. Kokurina IG. «Otnoshenie» kak fundamental'naya kategoriya social'noj psihologii v analize motivacii sovmestnoj deyatel'nosti. *Vestn Mos. Un-t. Ser. 14. Psihologiya*. 2012;1:29-39. (in Russ.)
10. Mysina TYU. Formirovanie cennostnogo otnosheniya k zdorov'yu studentov vuza. *Vestnik Samarской Gumanitarной Akademii. Seriya «Psihologiya»*. 2011;2(10):46-57. (in Russ.)
11. Makarov AV, Maksimov NI, Fedin VT. *Obrazovatel'nye standarty podgotovki specialistov s vysshim obrazovaniem v Respublike Belarus' i Rossijskoj Federacii*. Moskva, RF; 2013. 161 p. (in Russ.)
12. Loranskij DN, SHmidt V. *Sanitarnoe prosveshchenie: Mezhdunar. terminol. slovar'*. Moskva, RF: Medicina; 1981. 237 p. (in Russ.)
13. Voz'mitel' AA, Osadchaya GI. *Obraz zhizni: teoretiko-metodologicheskie osnovy analiza. Sociologicheskie Issledovaniya*. 2009;8:58-65. (in Russ.)
14. M. Zdorov'e i zdorovyy obraz zhizni v cennostnyh orientaciyah molodezhi. Minsk, RB: Tekhnoprint; 2003. 275 p. (in Russ.)
15. Vajner EN. *Valeologiya*. Moskva, RF: Flinta; Nauka; 2005. 416 p. (in Russ.)
16. Gorchak SI. K voprosu o definicii zdorovogo obraza zhizni. *Zdorovyy Obraz Zhizni: Social'no-Filosofskie i Mediko-Biologicheskie Problemy*. Kishinev: SHtiinca; 1991. p.19-39. (in Russ.)

Поступила 27.05.2020

Received 27.05.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

**Сведения об авторе:**

*Гапанович-Кайдалов Николай Владимирович* — кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [nickolaygap@yandex.ru](mailto:nickolaygap@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5994-0855>

**Автор ответственный за переписку:**

Гапанович-Кайдалов Николай Владимирович — e-mail: [nickolaygap@yandex.ru](mailto:nickolaygap@yandex.ru)

**Information about author:**

*Gapanovich-Kaidalov Nikolai Vladimirovich* — Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Public Health and Health with the course of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [nickolaygap@yandex.ru](mailto:nickolaygap@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5994-0855>

**Corresponding author:**

Gapanovich-Kaidalov Nikolai Vladimirovich — e-mail: [nickolaygap@yandex.ru](mailto:nickolaygap@yandex.ru)

## УДК 616.395-036

## ДЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЗВОДНЫЙ ПРОМЕЖУТОК — ВОЗМОЖНЫЙ ИСХОД

© Е. А. ЛАШКЕВИЧ<sup>1</sup>, Г. В. ВОРОНОВИЧ<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>У «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

Преждевременный разрыв плодных оболочек наблюдается в 30–50 % преждевременных родов. В результате длительного безводного промежутка увеличивается частота инфекционных материнских и неонатальных осложнений. В статье представлено описание течения беременности и ее исход у пациентки с длительным безводным промежутком.

**Ключевые слова:** преждевременный разрыв плодных оболочек, длительный безводный промежуток, преждевременные роды, недоношенный ребенок.

**Вклад авторов:** Лашкевич Е.А., Воронович Г.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Лашкевич Е.А., Воронович Г.В. Длительный безводный промежуток — возможный исход. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):109–114

## A LONG ANHYDROUS PERIOD — A POSSIBLE OUTCOME

© ELENA L. LASHKEVICH<sup>1</sup>, GENNADY V. VORONOVICH<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus**ABSTRACT**

Preterm premature rupture of the fetal membranes is observed in 30–50 % of premature labors. The frequency of infectious maternal and neonatal complications increases as a result of a long anhydrous period. The article presents a description of the course of pregnancy and its outcome in a patient with a long anhydrous period.

**Key words:** preterm premature rupture of the fetal membranes, long anhydrous period, premature birth, premature baby.

**Author contributions:** collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Lashkevich E.L., Voronovich G.V. A long anhydrous period — a possible outcome. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):109–114. (In Russ.)

**Введение**

Невынашивание беременности является одним из самых приоритетных направлений охраны материнства и детства, что обусловлено высоким уровнем смертности среди недоношенных новорожденных, физическими и интеллектуальными проблемами у недоношенных детей, материальными затратами семьи и общества [1]. Количество преждевременных родов (ПР) со-

ставляет 5–18 % от всех родов, и не имеет тенденции к снижению [2]. Частота и причины ПР зависят от расовых и этнических групп, географии страны [3]. Перинатальная смертность при ПР пропорционально снижается с увеличением срока гестации. До 80 % новорожденных погибает после родов в сроке 22–24 недели, до 40 % — в сроке 25–26 недель, до 20 % — в 27–28 недель, до 10 % — в 29–32 недели, до 2 % — в 33–34 недели [4]. Основными при-

чинами смертности недоношенных детей являются внутричерепные кровоизлияния III–IV ст., внутриутробная инфекция, сердечно-легочная недостаточность [5]. У выживших детей, особенно родившихся с экстремально низкой массой тела, развиваются детский церебральный паралич, ретинопатия недоношенных, бронхолегочная дисплазия, что приводит к их высокой инвалидизации [6].

В структуре ПР частота преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) составляет 30–50 % [7]. ПРПО при недоношенной беременности, сопровождающийся длительным безводным промежутком, увеличивает частоту инфекционных осложнений как у матери (хориоамнионит, послеродовые гнойно-септические заболевания), так и у плода, новорожденного (внутриутробная инфекция, некротизирующий энтероколит). У каждой третьей пациентки с ПРПО при недоношенной беременности диагностируется урогенитальная инфекция [8]. Установлено, что ПРПО наблюдается при неполноценности плодных оболочек из-за наличия в них микротрещин, что способствует проникновению в них и в амниотическую полость микроорганизмов, развитию воспалительных изменений и уменьшению прочности плодных оболочек [9].

Развитие спонтанной родовой деятельности после разрыва плодных оболочек зависит от гестационного срока: чем меньше срок, тем больше период до развития регулярной родовой деятельности (латентный период). У женщин с ПРПО при недоношенной беременности роды начинаются через 24–48 часов в 50 % случаев, в 70–90 % — через 7 дней. Чем больше степень маловодия, тем короче латентный период [10].

При поступлении в стационар беременной с подозрением на ПРПО прежде всего необходимо выработать дальнейшую тактику ее ведения. Для этого уточняют срок беременности, характер сократительной деятельности матки, уровень стационара для родоразрешения, проводят диагностику ПРПО, оценивают состояние плода (кардиотокография (КТГ) с наружной гистерографией, ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерометрией), оценивают состояние женщины, наличие других осложнений беременности и признаков инфекции.

С целью профилактики восходящего инфицирования плода проводят антибактериальную терапию полусинтетическими пенициллинами или цефалоспоридами через 12 часов от излития околоплодных вод, с коррекцией после получения результатов

бактериологического исследования отделяемого из цервикального канала [11].

Аntenатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода кортикостероидами снижает постнатальную смертность [12]. В Республике Беларусь антенатальная профилактика РДС плода проводится на сроках от 26,0 до 36,0 недель (182–252 дня) гестации [11]. Используется дексаметазон по 4 мг внутримышечно через 8 часов № 6, курсовая доза — 24 мг (6 введений). Для достижения максимального эффекта от последнего введения дексаметазона до родов должно пройти не менее 24 часов. На время проведения профилактики РДС плода беременность пролонгируют под ежедневным мониторингом синдрома воспалительного ответа у матери, при необходимости проводят токолитическую терапию. Действие глюкокортикоидов продолжается 7 дней. Если родовая деятельность не развивалась, допустимо повторное введение дексаметазона через 7 дней в тех же дозах.

При выборе метода родоразрешения учитывают состояние плода и матери, срок гестации, предлежание плода, готовность родовых путей и возможности стационара, где проходят ПР [13]. Обязательным условием ведения ПР является полное информирование беременной о выбранной тактике ведения с получением ее письменного согласия.

#### **Случай из клинической практики**

Пациентка Л., 34 года, поступила в родильное отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» 18.07.2019 г. с жалобами на подтекание околоплодных вод с 08.05.2019 г. (безводный период — 72 дня).

Из анамнеза жизни: вредных привычек нет, перенесла ветряную оспу, острые респираторные вирусные инфекции. Из сопутствующих соматических заболеваний отмечает хронический пиелонефрит, миопию слабой степени.

Менструации с 13 лет, по 5 дней, через 36 дней, регулярные, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 17 лет. В 18 лет перенесла гонорею. Из гинекологических заболеваний — синдром поликистозных яичников.

*Течение настоящей беременности.* Настоящая беременность первая. Состояла на учете в женской консультации г. Гомеля с 9 недель беременности. В учреждении «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья» было выполнено первое УЗИ органов малого таза в 13,4 недели — врожденных пороков развития не выявлено.

но, второе УЗИ плода — в 20,5 недели, диагностирована низкая плацентация. Обследована на сифилис, токсоплазмоз, вирусные гепатиты, хламидиоз — не выявлены. Бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, влагалища, уретры: 10 и 13 недель беременности — нормоценоз. 21 неделя — вагинит.

На сроке 22 недели беременности 08.05.2019 г. госпитализирована в Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 16» с диагнозом: «Беременность 22 недели. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Краевое предлежание плаценты. Первородящая в 34 года. Преждевременное излитие околоплодных вод». Женщина прошла стационарное лечение с 22 до 32 недель беременности. За время госпитализации отмечена анемия легкой степени (уровень гемоглобина в пределах 102–106 г/л в общих анализах крови (ОАК)). Лейкоциты крови в ОАК при поступлении —  $16,9 \times 10^9/\text{л}$ , далее в динамике —  $11,3\text{--}12,6 \times 10^9/\text{л}$ . Отклонений от нормы в биохимических анализах крови (БАК), коагулограммах и общих анализах мочи (ОАМ) за время нахождения в Санкт-Петербургском родильном доме не выявлено. Концентрация С-реактивного белка диагностирована в пределах 0–4,64. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала был получен рост следующих микроорганизмов: в 24 недели — *Enterococcus faecalis* —  $10^3$  КОЕ/мл; в 29 недель — *Acinetobacter nosocomialis* —  $10^5$  КОЕ/мл, *Enterobacter asburiae* —  $10^4$  КОЕ/мл, *Enterococcus faecalis* —  $10^3$  КОЕ/мл. Индекс амниотической жидкости по данным УЗИ в 22–23 недели беременности был 43 мм, в 30–31 неделю — 40 мм.

За время наблюдения в Санкт-Петербургском родильном доме получила лечение: спирамицин по 3 млн. ед  $\times$  3 раза в сутки внутрь (08.05.19–18.05.19); цефтриаксон 2,0 г в сутки внутривенно (30.06.19–09.07.19); сульфасин 3,0 г  $\times$  3 раза в сутки внутривенно (09.07.19–17.07.19); кандид В<sub>6</sub> свечи вагинально № 10; тержинан № 10 вагинально; бетадин № 10 вагинально; магния сульфат, гинипрал; дексаметазон 24 мг (1 курс); сорбифер.

При поступлении пациентки в родильное отделение учреждения «ГОКБ» был создан консилиум дежурных врачей акушеров-гинекологов, дежурного детского реаниматолога.

Объективно. Рост — 167 см, масса тела — 68,5 кг. Температура тела — 36,5 °С. Кож-

ные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Артериальное давление — 100/60, 105/60 мм рт. ст., пульс — 82 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительных свойств. Матка в нормальном тонусе. Шевеление плода ощущает хорошо. Положение плода продольное, предлежит тазовый конец. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, до 146 ударов в минуту. Наружные размеры таза: 27  $\times$  29  $\times$  31  $\times$  21 см. Окружность живота — 94 см, высота дна матки — 34 см. Физиологические отправления в норме. Подтекают светлые околоплодные воды.

*Осмотр в зеркалах:* слизистая влагалища обычной окраски, шейка матки чистая, подтекают светлые околоплодные воды, проба с бромтимоловым синим положительная.

*Вагинальный статус:* влагалище нерожавшей. Шейка матки центрирована, мягкая, длиной до 2,0 см. Цервикальный канал закрыт. Через своды предлежат ягодицы, частично выполняют терминальную линию. Крестцовая впадина свободна, стенки таза гладкие, мыс крестца не достижим.

Заключение УЗИ матки и плода: «Беременность 32 недели. Тазовое предлежание плода. Низкая плацентация. Однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода». Предполагаемая масса плода — 1900 г. Индекс амниотической жидкости — 40 мм. При выполнении КТГ плода показатель STV (short-term variation) — 13,9, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии плода.

Результаты лабораторных исследований при поступлении. ОАК: лейкоциты —  $13,1 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $3,4 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 110 г/л, тромбоциты —  $209 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 45 мм/ч, палочкоядерных нейтрофилов — 7, сегментоядерных — 72, моноциты — 7, лимфоциты — 14. ОАМ, коагулограмма, БАК — без патологических изменений. Бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала, заднего свода влагалища и уретры — нормоценоз.

Срок беременности: по дате последней менструации — 32,1 недели; по первому УЗИ органов малого таза — 31,3 недели; по второму УЗИ матки и плода — 31,5 недели.

Выставлен диагноз при поступлении: «Беременность 31,5 недели (222 дня). Преждевременное излитие околоплодных вод. Длительный безводный промежуток (от 08.05.19 г. — 72 дня). Тазовое предлежание



плода. Низкая плацентация. Отягощенный гинекологический анамнез (синдром поликистозных яичников). Первородящая в 34 года. Миопия слабой степени. Однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода (по УЗИ)».

Консилиумом было принято решение о пролонгировании беременности под клиничко-лабораторным мониторингом за состоянием женщины, проведение повторного курса профилактики РДС плода, антибактериальной и спазмолитической терапии. Назначено: дексаметазон 4 мг через 8 часов №6 внутримышечно; метронидазол 100 мг через 8 часов внутривенно; цефотаксим 1,0 через 8 часов внутривенно; фрагмин 2500 МЕ 1 раз в день подкожно; дротаверин 0,04 по 1 таблетке через 8 часов внутрь; магния сульфат 25 % — 15,0 мл с натрием хлорида 0,9 % — 200,0 мл внутривенно.

В ходе наблюдения за пациенткой выполнены в динамике лабораторные исследования. ОАК от 20.07.19 г.: лейкоциты —  $17,0 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $3,3 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 105 г/л, тромбоциты —  $172 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 30 мм/ч, палочкоядерных нейтрофилов — 6, сегментоядерных — 77, моноциты — 7, лимфоциты — 10; ОАК от 22.07.19 г.: лейкоциты —  $10,9 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 96 г/л, тромбоциты —  $177 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ — 30 мм/ч, палочкоядерных нейтрофилов — 15, сегментоядерных — 60, эозинофилы — 1, моноциты — 7, лимфоциты — 18. ОАМ, коагулограмма, БАК от 20.07.19 г. — без особенностей. Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала от 18.07.19 г. — получен рост *Enterococcus faecalis* —  $10^8$  КОЕ/мл; *Escherichia coli* —  $10^8$  КОЕ/мл; *Candida* —  $10^4$  КОЕ/мл; из зева от 19.07.19 г. выделены *Klebsiella pneumoniae* —  $10^4$  КОЕ/мл, *Candida* —  $10^4$  КОЕ/мл. Анализ крови от 19.07.19 г. на ВИЧ и сифилис методом ИФА — отрицательно. Исследование на TORCH от 19.07.19 г.: антитела класса Ig M и Ig G к *Toxoplasma gondii* не выявлены, Ig M к HCV 1–2 типов — не выявлены, выявлены антитела класса Ig G к вирусу краснухи в низком титре.

Повторный консилиум создан в 32,2 недели (226 дней) после проведенной профилактики РДС плода. Учитывая длительный безводный промежуток (76 дней), ножное предлежание плода, индекс амниотической жидкости 10 мм, показано родоразрешение путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Операция: «Лaparотомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки. Компресси-

онно-гемостатический шов по B-Lynch. Дренирование брюшной полости». Интраоперационная кровопотеря — 800 мл.

В послеродовом послеоперационном периоде выраженных воспалительных изменений в результатах ОАК, БАК не выявлено. Диагностирована анемия средней степени тяжести (гемоглобин — 82 г/л). Бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала от 24.07.19 г.: получен рост *Escherichia coli* —  $10^6$  КОЕ/мл; мочи от 25.07.19 г.: выделен *Enterococcus faecium* —  $10^8$  КОЕ/мл. Анализ мочи по Нечипоренко от 25.07.19 г.: лейкоциты —  $5,3 \times 10^3/\text{мл}$ , эритроциты —  $3,8 \times 10^3/\text{мл}$ . УЗИ органов малого таза от 24.07.19 г. — без особенностей. УЗИ органов брюшной полости от 23.07.19 г. — заключение: расширение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) слева.

В послеоперационном периоде применяли антибактериальные препараты цефотаксим, амикацин, метронидазол. Выписка пациентки на 11-е сутки после операции, без ребенка, лабораторные показатели в пределах нормы.

**Новорожденный.** Путем операции кесарева сечения родился недоношенный мальчик, с массой тела при рождении — 1890 г, рост — 44 см, оценка по шкале Апгар — 5ИВЛ/5ИВЛ баллов. Сразу налажена искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме SIMV с подачей 60 % кислорода, эндотрахеально введен сурфактант курсурф 120 мг. Назначена терапия в ОАРИТ: меропенем, амикацин, глюкозосолевые растворы с аминокислотами, гемостатики, диазепам, повторная доза курсурфа 120 мг. Проводили переливание свежезамороженной плазмы, отмытых эритроцитов на 3-и сутки. На 4-е сутки диагностировали спонтанный пневмоторакс, дренировали плевральную полость. Находился на ИВЛ 19 дней. В возрасте 22 суток был переведен в ОАРИТ учреждения «Гомельская областная детская клиническая больница» с диагнозом: «Врожденная пневмония. Бронхолегочная дисплазия, новая форма. ДН 1-2-й ст. Правосторонний пневмоторакс (купирован). Энцефалопатия недоношенного смешанного генеза, тяжелой степени. Синдром угнетения ЦНС. Перивентрикулярные кисты. Анемия недоношенного от 08.09.19 г. (купирована). Постнатальный возраст — 34 недели. Митральный порок сердца. Расширение ЧЛС справа». Через 7 дней переведен в педиатрическое отделение для новорожденных учреждения «ГОДКБ», откуда был выписан домой 17.09.2019 г. с

массой тела 3320 г, на самостоятельном питании, с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия, новая форма, легкой степени тяжести, ДН 0–1-й ст. ВПС: вторичные множественные дефекты межпредсердной перегородки, СН 1–2а ст. Контрактуры сгибательные коленных суставов II степени. Разгибательные контрактуры голеностопных суставов II степени. Энцефалопатия недоношенного, синдром угнетения. Недоношенность — 32 недели. Низкая масса тела при рождении. Ретинопатия недоношенного I стадия, активная форма 3-й зоны. Анемия недоношенного, полифакторная. Острый кандидозный стоматит».

*Патогистологическое исследование плаценты:* «Патологическая незрелость плаценты. Хроническая плацентарная недостаточность. Очаговый париетальный хориодецидуит. Пуповина не изменена».

### Заключение

У пациентки А. ПРПО произошел в сроке 22 недели беременности. Исход очень ранних преждевременных родов (22–28 недель гестации) чаще неблагоприятный за счет крайней незрелости различных органов и систем новорожденных. В большинстве случаев при ПРПО в 22 недели беременности проводится прерывание беременности. Длительный безводный промежуток при недоношенной беременности опасен высоким риском гнойно-септических осложнений как у матери, так и плода. В последнее время считается целесообразным пролонгирование беременности при сроке гестации более 28 недель только на время, необходимое для проведения профилактики РДС плода, особенно при выраженном маловодии (индекс амниотической жидкости менее 50 мм) и ножном предлежании плода, когда есть риск развития контрактур нижних конечностей у новорожденного. Крайняя заинтересованность пациентки А. в беременности, длительное пребывание в стационаре в совокупности с адекватной проводимой терапией на протяжении всей беременности с 22 недель до родоразрешения в 32–33 недели, слаженная квалифицированная работа акушеров-гинекологов в сочетании с реаниматологами, неонатологами, педиатрами способствовали благоприятному исходу данной беременности. Описанный клинический случай подтверждает необходимость индивидуального дифференцированного подхода к ведению пациенток с ПРПО в сроках гестации ранее 28 недель.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health*. 2017 Apr;4(5):66. doi: 10.3389/fpubh.2017.00066.
2. Delorme P, Goffinet F, Ancel Pierre-Yves, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, Marchand LM, Zeitlin J, Ego A, Arnaud C, Vayssiere Chr, Lorthe E, Durrmeyer X, Sentilhes L, Subtil D, Debillon Th, Winer N, Kaminski M, D'Ercole Cl, Dreyfus M, Carbonne B, Kayem G. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Jan;127(1):40-48. doi: 10.1097/AOG.0000000000001179.
3. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017 Nov;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009.
4. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН., Радзинский ВЕ, ред. Акушерство [Электронный ресурс] : национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [дата обращения: 2020 Февр. 02]. Available from: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449165.html>
5. Samuel TM, Sakwinska O, Makinen K, Burdge GC, Godfrey KM, Silva-Zolezzi I. Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients*. 2019 Aug;6;11(8). doi: 10.3390/nu11081811.
6. Lorthe E, Torchin H, Delorme P, Ancel PY, Marchand-Martin L, Foix-L'Hélias L, Benhammou V, Gire C, d'Ercole C, Winer N, Sentilhes L, Subtil D, Goffinet F, Kayem G. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *AJOG*. 2018 Sept; 219(3):298.e1–298.e14. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.029
7. Кузнецова НБ, Буштырева ИО, Дыбова ВС, Барнинова ВВ, Дмитриева МП. Этиология и патогенез преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности. *Репродуктивное Здоровье. Восточная Европа*. 2019; 9(6):783-91.
8. Bushman FrD. De-Discovery of the Placenta Microbiome. *AJOG*. 2019 March; 220(3):213-14. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1093.
9. Menon R, Lauren S, Richardson BS. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol*. 2017;Nov;41(7):409-19. doi:10.1053/j.semperi.2017.07.012
10. Серов ВН, Сухих ГТ, Прилепская ВН, Радзинский ВЕ, ред. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии [Электронный ресурс]. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [дата обращения 02.02.2020]. Available from: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN97859704440049.html>.
11. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь от 19.02.2018 №17.
12. Colm P Travers, Waldemar A Carlo, Scott A McDonald, Abhik Das, Edward F Bell, Namasivayam Ambalavanan, Alan H Jobe, Ronald N Goldberg, Carl T D'Angio, Barbara J Stoll, Seetha Shankaran, Abbot R Laptook, Barbara Schmidt, Michele C Walsh, Pablo J Sánchez, M Bethany Ball,

- Ellen C Hale, Nancy S Newman, Rosemary D Higgins. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *AJOG*. 2018 Jan;218(1):130.e1-130.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.554
13. Преждевременные роды. В кн: Савельева ГМ, Серова ВН, Сухих ГТ, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4 е изд., перераб. и доп. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2019. с. 104-34.
- REFERENCES**
1. Newnham JP, Kemp MW, White SW, Arrese CA, Hart RJ, Keelan JA. Applying Precision Public Health to Prevent Preterm Birth. *Front Public Health*. 2017 Apr;4(5):66. doi: 10.3389/fpubh.2017.00066.
  2. Delorme P., Goffinet F., Ancel Pierre-Yves, Foix-L'Hélias L., Langer B., Lebeaux C., Marchand L.M., Zeitlin J., Ego A., Arnaud C., Vayssiere Chr., Lorthe E., Durrmeyer X., Sentilhes L., Subtil D., Debillon Th., Winer N., Kaminski M., D'Ercole Cl., Dreyfus M., Carbonne B., Kayem G. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Jan;127(1):40-48. doi: 10.1097/AOG.0000000000001179.
  3. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017 Nov;41(7):387-91. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.009.
  4. Akusherstvo [Jelektronnyj resurs] : nacional'noe rukovodstvo / pod red. G. M. Savel'evoy, G. T. Suchich, V. N. Serova, V. E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GJEOTAR-Media, 2019. [data obrashhenija 02.02.2020]. Available from: <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449165.html> (in Russ.)
  5. Samuel T.M., Sakwinska O., Makinen K., Burdge G.C., Godfrey K.M., Silva-Zolezzi I. Preterm Birth: A Narrative Review of the Current Evidence on Nutritional and Bioactive Solutions for Risk Reduction. *Nutrients*. 2019 Aug 6;11(8). doi: 10.3390/nu11081811.
  6. Lorthe E., Torchin H., Delorme P., Ancel P.Y., Marchand-Martin L., Foix-L'Hélias L., Benhammou V., Gire C., d'Ercole C., Winer N., Sentilhes L., Subtil D., Goffinet F., Kayem G. Preterm premature rupture of membranes at 22–25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2). *AJOG*. 2018 Sept;219(3):298.e1-298.e14. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.029
  7. Kuznecova NB, Bushtjireva IO, Djibova VS, Barinova VV, Dmitrieva MP. Jetiologija i patogenez prezhdevremennogo razrjiva plodnjich obolochek pri nedonoshennoj beremennosti. *Reproduktivnoe Zdorov'E. Vostochnaja Evropa*. 2019; 9 (6): 783-91. (in Russ.)
  8. Bushman FrD. De-Discovery of the Placenta Microbiome. *AJOG*. 2019 March 220 (3): 213-14. doi:10.1016/j.ajog.2018.11.1093.
  9. Menon R., Lauren S., Richardson B.S. Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinatol*. 2017 Nov; 41(7): 409-19. doi:10.1053/j.semperi.2017.07.012
  10. Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi v akusherstve i ginekologii [Jelektronnyj resurs] / pod red. V. N. Serova, G. T. Suchich, V.N. Prilepskoj, V. E. Radzinskogo. - M.: GJEOTAR-Media, 2016. [data obrashhenija 02.02.2020]. Available from: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html> (in Russ.)
  11. Klinicheskij protokol «Medicinskoe nabljudenie i okazanie medicinskoi pomoshhi zhenshinam v akushherstve i ginekologii»: postanovlenie Ministerstva zdravoochranenija Resp. Belarus ot 19.02.2018 №17. (in Russ.)
  12. Colm P. Travers, Waldemar A. Carlo, Scott A. McDonald, Abhik Das, Edward F. Bell, Namasivayam Ambalavanan, Alan H. Jobe, Ronald N. Goldberg, Carl T. D'Angio, Barbara J. Stoll, Seetha Shankaran, Abbot R. Laptook, Barbara Schmidt, Michele C. Walsh, Pablo J. Sánchez, M. Bethany Ball, Ellen C. Hale, Nancy S. Newman, Rosemary D. Higgins. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *AJOG*. 2018. Jan; 218 (1): Pages 130.e1-130.e13. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.554
  13. Prezhdevremennje rodji. V kn: Klinicheskie rekomendacii. Akusherstvo i ginekologija. / pod red. G. M. Savel'evoy, V. N. Serova, G. T. Suchich. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GJEOTAR-Media, 2019. с. 104-34. (in Russ.)

Поступила 12.02.2020  
Received 12.02.2020

Принята в печать 24.09.2020  
Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Лашкевич Елена Леонидовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9971-0464>

Воронович Геннадий Вячеславович — заместитель главного врача по детству и родовспоможению У «Гомельская областная клиническая больница»

#### Автор, ответственный за переписку:

Лашкевич Елена Леонидовна — e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru)

#### Information about authors:

Elena L. Lashkevich — Candidate of Medical Sciences, assistant lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9971-0464>

Gennady V. Voronovich — Deputy Chief Physician for Childhood and Obstetric Care of the institution «Gomel Regional Clinical Hospital»

#### Corresponding author:

Elena L. Lashkevich — e-mail: [Lashkevichelena@yandex.ru](mailto:Lashkevichelena@yandex.ru)

**УДК 616.12-08**  
**КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В КАРДИОЛОГИИ**© С. А. ШУТ<sup>1</sup>, Э. Н. ПЛАТОШКИН<sup>1</sup>, С. П. ТИШКОВ<sup>1</sup>, Л. В. ГОНЧАРОВА<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>У «Гомельский областной клинический кардиологический центр», г. Гомель, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

Острый коронарный синдром представляет собой симптомокомплекс, проявляющийся болью в области сердца. Проведение диагностического поиска при кардиалгии требует исключения ряда заболеваний, в том числе острой хирургической патологии. Тактика оказания медицинской помощи и объем обследований зачастую зависит не только от времени, прошедшего от начала ангинозного приступа до госпитализации, но и от правильной интерпретации результатов клинического обследования пациента.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, холецисто-кардиальный синдром, желчнокаменная болезнь, острый холецистит.

**Вклад авторов:** Шут С.А., Платошкин Э.Н., Тишков С.П., Гончарова Л.В.: сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка важности содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Шут СА, Платошкин ЭН, Тишков СП, Гончарова ЛВ. Клинические параллели в кардиологии. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):115–118

**CLINICAL PARALLELS IN CARDIOLOGY**© SVETLANA A. SHUT<sup>1</sup>, ERIC N. PLATOSHKIN<sup>1</sup>, SERGEI P. TISHKOV<sup>1</sup>,  
LARISA V. GONCHAROVA<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Cardiology Center, Gomel, Republic of Belarus**ABSTRACT**

Acute coronary syndrome is a complex of symptoms which manifests itself as a chest pain. A diagnostic search in cardialgia requires exclusion of a number of diseases including acute surgical pathology. The patient management strategy and the volume of examinations often not only depend on the time from the beginning of an anginal attack till hospitalization but also on a correct interpretation of the results of the patient's clinical examination.

**Key words:** acute coronary syndrome, cholecystic-cardiac syndrome, cholelithiasis, acute cholecystitis.

**Author contributions:** collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Shut SA, Platoshkin EN, Tishkov SP, Goncharova LV. Clinical parallels in cardiology. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):115–118. (In Russ.)

**Введение**

Острый коронарный синдром — термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать инфаркт миокарда (ИМ) или нестабильную стенокардию с высоким риском развития ИМ [1]. В последние десятилетия отмечается устойчивая

тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца, а также манифестация ее проявлений у людей более молодого возраста [2, 3]. Современные реалии таковы, что установление диагноза и определение тактики ведения пациентов с данной патологией четко прописаны в клинических протоколах и порядок действий врачей различных эта-

пов оказания медицинской помощи пациенту в большинстве случаев соблюдается [4]. Однако не следует забывать о том, что существуют «клинические маски» заболеваний, которые порой влияют на восприятие целостной клинической картины и затрудняют правильную диагностику. В практике хирурга встречаются ситуации, когда синдром «острого живота» оборачивается абдоминальной формой инфаркта миокарда. При возникновении хирургической патологии на первый план могут выступать клинические проявления, маскирующие ее. Так, С. П. Боткиным был описан коронарно-билиарный синдром, в дальнейшем называвшийся рефлекторной стенокардией при холецистите, билиарно-кардиальным и холецисто-кардиальным синдромом. Появление болей в области сердца при наличии у пациента желчнокаменной болезни, острого холецистита по данным разных авторов составляет от 7 до 50 %. Описаны различные варианты холецисто-кардиального синдрома. Пациенты могут предъявлять жалобы на одышку, чувство нехватки воздуха, повышение артериального давления. Достаточно часто регистрируют нарушения ритма сердца, в частности, экстрасистолы, которые могут быть единичными, групповыми, в ряде случаев по типу аллоритмии. Их особенностью является частое возникновение аритмий после обильного приема пищи, при тряской езде. Среди других изменений ЭКГ встречаются укорочение интервала PQ, деформация желудочкового комплекса, нарушения внутрижелудочковой проводимости, неполная блокада правой ножки пучка Гиса [5, 6, 7]. При стенокардитической форме острого холецистита возникают боли в области сердца, чаще в нижней трети грудины, различной интенсивности. Это связано с рефлекторным нарушением кровотока в аорте, правой венечной и общей печеночной артериях в результате гипертензии в желчном пузыре, а также с влиянием инфекционного фактора, интоксикации, особенно при гнойных и деструктивных формах холецистита [6, 8, 9]. Применение лекарственных препаратов для купирования острого коронарного синдрома, в частности, нитратов, антагонистов кальциевых каналов оказывает спазмолитический эффект на гладкую мускулатуру билиарного и гастроинтестинального трактов. Это уменьшает болевой и диспепсический синдромы и приводит к более поздней диагностике хирургической патологии, а порой и к развитию осложнений.

### Случай из клинической практики

Пациент Р., 46 лет, с жалобами на тошноту, однократную рвоту, чувство стеснения в грудной клетке вызвал бригаду скорой медицинской помощи (СМП). При осмотре было зарегистрировано повышение артериального давления (140/90 мм рт. ст.) и подъем сегмента ST на 1 мм в третьем стандартном отведении ЭКГ. Врачом СМП был выставлен диагноз: «ИБС: впервые возникшая стенокардия. Артериальная гипертензия 2-й степени». После оказания медицинской помощи (нитроглицерин, аспирин, клопидогрель, аторвастатин, биспролол, эналаприл, моксонидин внутрь, гепарин внутривенно, фуросемид внутримышечно) пациент был доставлен в приемное отделение Гомельского областного клинического кардиологического центра.

Несмотря на оказанную бригадой СМП помощь, в приемном отделении пациент предъявлял жалобы на дискомфорт и ощущение сдавления в грудной клетке. Из анамнеза заболевания установлено, что он более 5 лет страдает артериальной гипертонией, постоянно принимает комбинированный гипотензивный препарат (периндоприл + амлодипин + индапамид: 5 мг/5 мг/1,25 мг). Объективный осмотр выявил наличие общего нарушения жирового обмена (ИМТ — 39,5), приглушенность тонов сердца, расширение границ сердца влево. На ЭКГ подъем сегмента ST зарегистрирован не был, но учитывая сохранение болевого синдрома и наличие зарегистрированного подъема сегмента ST в 3-м стандартном отведении на 1 мм на электрокардиограмме, выполненной бригадой скорой помощи, пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии (ИТ).

При поступлении в отделение ИТ пациент не предъявлял жалоб на боль в грудной клетке. Биохимические тесты не выявили повышения кардиоспецифических ферментов, оценка риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий по шкале GRACE соответствовала 98 баллам (низкий риск), на ЭКГ не было зафиксировано достоверных патологических изменений. Учитывая данные обстоятельства, экстренная коронароангиография пациенту не выполнялась. В течение 6 часов на фоне проводимого лечения (инфузия нитроглицерина, гепарина, пероральный прием лизиноприла и биспролола) отмечалось отсутствие болевого синдрома и общее удовлетворительное состояние пациента. Чувство сдавления и дискомфорт в грудной клетке возобновились ночью, спустя

2 часа после окончания введения нитроглицерина, и были купированы введением анальгина с димедролом, но рецидивировали спустя 4 часа. На эхокардиографии в условиях недостаточной визуализации выявлены вероятные признаки расслоения аорты, и пациенту выполнена КТ-ангиография аорты с контрастированием, по результатам которой данных о наличии расслоения аорты не получено, но обнаружены признаки калькулезного холецистита (конкременты в желчном пузыре 17 и 22 мм, отек паравезикальной клетчатки). При динамическом контроле лабораторных показателей было выявлено нарастание лейкоцитоза ( $9,3 \times 10^9/\text{л}$  до  $13,7 \times 10^9/\text{л}$ ), трансаминаз (АСТ — 57,7 Ед/л, АЛТ — 66 Ед/л) и билирубина ( $34,4 \text{ мкмоль/л}$ ). Далее был инициирован перевод пациента в лечебное отделение, где он осмотрен хирургом, проводилась спазмолитическая терапия. По данным динамического контроля УЗИ органов брюшной полости выявлено увеличение желчного пузыря ( $140 \times 140 \text{ мм}$ ), утолщение его стенки до 5 мм и инфильтрация окружающих тканей, наличие конкрементов: свободных (один размером 20 мм и несколько мелких до 5 мм) в просвете пузыря, а также фиксированного в шейке (размером 10 мм). При углубленном сборе анамнеза пациент вспомнил о периодическом появлении болей в эпигастрии, правом и левом подреберьях при тряской езде в транспорте на протяжении последнего года.

В результате проведенного обследования был выставлен клинический диагноз: «Острый калькулезный холецистит» и пациент переведен для дальнейшего лечения в хирургический стационар. Во время оперативного вмешательства выявлена гангренозная форма острого холецистита, которая без операции привела бы к развитию осложнений (перитонит, сепсис и др.).

### Заключение

Представленный клинический случай оказывает, что наличие у пациента клинических признаков острого коронарного синдрома не всегда является следствием ишемической болезни сердца. В случае отсутствия классических диагностических критериев заболевания необходимы детальное уточнение анамнеза, внимательное полное объективное обследование и динамический контроль состояния пациента. Это сокращает время до установления диагноза и позволяет избежать выполнения дорогостоящих диагностических манипуляций, ле-

чебных процедур, а также способствует снижению риска развития осложнений.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Снежицкий ВА. Инфаркт миокарда: патофизиологические механизмы развития, диагностическая стратегия и тактика лечения: монография. Гродно, РБ; 2015. 328 с.
2. Здоровоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс]. Официальный статистический сборник за 2018 г. [дата обращения: 12.02.2020] Режим доступа: <http://e-health.by/ru/activity-of-the-center/statistika/statistical-compilations>
3. Смертность в Республике Беларусь [Электронный ресурс]. Официальный статистический сборник за 2016–2017 гг. [дата обращения: 12.02.2020] Режим доступа: <http://e-health.by/ru/activity-of-the-center/statistika/statistical-compilations>
4. Диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [Электронный ресурс]. Клинический протокол: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06 июня 2017 г. № 59. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. [дата обращения: 12.02.2020]. Режим доступа: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_855782\\_posta59.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_855782_posta59.pdf)
5. Угольник ТС, Мистюкевич ИИ, Шут СА. Нарушения ритма сердца. Гомель: РБ, 2011. 40 с.
6. Панфилов БК. Варианты билиарно-кардиального синдрома Боткина при остром холецистите. *Хирургия*. 2002; 2:8–30.
7. Лоранская ИД, Михайлова АХ, Тарасенко ОФ, Шилова АМ. Влияние патологии желчевыводящих путей на риск развития ишемической болезни сердца. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(25):1695–8.
8. Ветшев ПС. Желчнокаменная болезнь и холецистит. *Клинические перспективы Гастроэнтерологии, Гепатологии*. 2005;1:16–25.
9. Мараховский ЮХ, Мараховский КЮ. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение. *Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии*. 2006;16(6):41–55.

### REFERENCES

1. Snesitski VA. Myocardial infarction: pathophysiological mechanisms of development, diagnostic strategy and treatment tactics: monograph. Grodno, Belarus; 2015. 328 p. (in Russ.)
2. Health care in the Republic of Belarus [Electronic resource]. Official statistical collection for 2018; [accessed 12.02.2020] Rezhim dostupa: <http://e-health.by/ru/activity-of-the-center/statistika/statistical-compilations>
3. Mortality in the Republic of Belarus [Electronic resource]. Official statistical collection for 2016–2017 [accessed 12.02.2020] Rezhim dostupa: <http://e-health.by/ru/activity-of-the-center/statistika/statistical-compilations>
4. Diagnostics and treatment of diseases of the circulatory system [Electronic resource]. Clinical Protocol: resolution of the Ministry of health of the Republic of Belarus No. 59 of June 06, 2017. Ministry

- of health of the Republic of Belarus. [date of access: 12.02.2020] Rezhim dostupa: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_855782\\_posta59.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_855782_posta59.pdf)
5. Ugolnik TS, Mistukevich II, Shut SA. Rhythm disorders of the heart Gomel, Belarus; 2011. 40 p. (in Russ.)
  6. Panfilov BK. Variants of biliary-cardiac Botkin's syndrome in acute cholecystitis. *Surgery*. 2002;2:8-30. (in Russ.)
  7. Loranskaya ID, Mikhailova AN, Tarasenko OF, Shilova AM. Influence of biliary tract pathology on the risk of coronary heart disease. *Russian Medical Journal*. 2008;16(25):1695-8. (in Russ.)
  8. Vetshev PS. Cholelithiasis and cholecystitis. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2005;1:16-25. (in Russ.)
  9. Marakhovsky JH, Marakhovsky KJ. Gastroenterological aspects of cholesterol metabolism: hepatocytic and canalicular cholesterol exchange Comparators and their clinical and pathophysiological significance. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Coloproctology*. 2006;16(6):41-55. (in Russ.)

Поступила 25.02.2020

Received 25.02.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Шут Светлана Александровна — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [Kvb2@tut.by](mailto:Kvb2@tut.by); <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

Платошкин Эрик Николаевич — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

Тишков Сергей Петрович — ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-6061-4165>

Гончарова Лариса Васильевна — заведующая кардиологическим отделением № 3, У «Гомельский областной клинический кардиологический центр»; <https://orcid.org/0000-0003-2914-0202>

#### Автор, ответственный за переписку:

Шут Светлана Александровна — e-mail: [Kvb2@tut.by](mailto:Kvb2@tut.by)

#### Information about authors:

Svetlana A. Shut — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [Kvb2@tut.by](mailto:Kvb2@tut.by); <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

Eric N. Platoshkin — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

Sergei P. Tishkov — Assistant lecturer at the Department of Internal Diseases No.2 with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-6061-4165>

Larisa V. Goncharova — Head of Cardiology No.3, Gomel Regional Clinical Cardiology Center; <https://orcid.org/0000-0003-2914-0202>

#### Corresponding author:

Svetlana A. Shut — e-mail: [Kvb2@tut.by](mailto:Kvb2@tut.by)

**УДК 616.23-006.6**  
**АГРЕССИВНОЕ ТЕЧЕНИЕ РАКА БРОНХОВ**

© А. В. ПРОНЕВИЧ, П. Н. КОВАЛЬЧУК

УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

В статье представлено описание клинического случая рака бронхов без рентгенологических изменений. Это зачастую связано с поздней диагностикой заболевания и высокой смертностью от данной патологии.

**Ключевые слова:** рак бронха, поствоспалительный фиброз, вторичные изменения.

**Вклад авторов:** Проневич А.В., Ковальчук П.Н.: концепция и постановка предварительного диагноза, сбор материала по клиническому случаю, редактирование, обсуждение симптомов и проявлений болезни, описание самого клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ**

Проневич АВ, Ковальчук ПН. Клинический случай агрессивного течения рака бронхов. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):119–122

**AGGRESSIVE COURSE OF BRONCHIAL CANCER**

© ANNA V. PRONEVICH, PETER N. KOVALCHUK

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

The article describes a clinical case of bronchial cancer without radiologic changes. This is often associated with late diagnosis of the disease and a high mortality rate of this pathology.

**Key words:** bronchial cancer, post-inflammatory fibrosis, secondary changes.

**Author contributions:** Pronevich A.V., Kovalchuk P.N.: research concept and preliminary diagnosis, collecting material of a clinical case, editing, discussion of the symptoms and manifestations of the disease, description of the clinical case itself, reviewing publications on the topic of the article, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Pronevich AV, Kovalchuk PN. Aggressive course of bronchial cancer. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):119–122. (In Russ.)

**Введение**

Стремительный рост заболеваемости раком легкого приобретает характер эпидемического бедствия, в связи с чем его профилактика, своевременная диагностика и лечение являются не только медицинской, но и социальной проблемой. Во всем мире заболеваемость раком легких увеличивается со скоростью 0,5 % в год [3]. Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем

жизни, как рак легкого [2]. По данным ВОЗ, от рака легкого ежегодно умирает 1 млн человек во всем мире [1].

С клинической точки зрения типы рака легкого различают по темпу роста и прогнозу. Медленнее развиваются дифференцированный плоскоклеточный и железистый рак, быстрее — недифференцированный (мелкоклеточный, крупноклеточный). Недифференцированные формы рака легкого характеризуются бурным развитием, быстрым и обильным лимфогенным, а также ранним гематогенным метастазированием [5].

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — это агрессивный рак нейроэндокринного



происхождения, который в большинстве случаев диагностируется у курильщиков. Пациенты обычно имеют небольшую продолжительность симптомов — в среднем три месяца и часто (60–65 %) с метастатическим заболеванием. МРЛ представляет собой гетерогенное заболевание, включающее чрезвычайно химиочувствительные и химиорезистентные клоны. Учитывая его способность продуцировать несколько гормонов, мелкоклеточный рак связан с несколькими паранеопластическими синдромами. К ним относятся гипонатриемия, связанная с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, синдром Кушинга, связанный с секрецией адренокортикотропного гормона, и акромегалия, связанная с секрецией гормона роста опухолевыми клетками. Фактически симптомы паранеопластических синдромов могут предшествовать обнаружению основного рака. Кроме того, они могут быть первым признаком рецидива после достижения ремиссии. Следовательно, типичные признаки паранеопластического расстройства должны побуждать к быстрому поиску основного рака [4].

Исследования последних лет позволили уточнить маркеры, используемые для контроля течения заболевания. Прогностическое значение при динамическом наблюдении за пациентами с МРЛ имеют маркеры CYFRA-21-1, нейронспецифическая енолаза (NSE) и раково-эмбриональный антиген (РЕА). Показано значение антионкогенов (генов Р53, R6-супрессоров опухоли) в развитии МРЛ, а также нарушение хромосомы 3p. У 80–90 % пациентов диагностируют распространенный опухолевый процесс [5].

Клиническое проявление рака легкого зависит от локализации, гистологической формы опухоли и степени ее распространения.

Первичные симптомы включают кашель, боль в грудной клетке, кровохарканье, одышку и лихорадку.

Кашель наблюдается у 75–90 % пациентов. Симптом связан с раздражением слизистой оболочки бронхиального дерева опухолью или сопутствующим эндобронхитом.

Кровохарканье происходит в 30–50 % случаев в виде прожилок крови или густого окрашивания мокроты кровью. Причинами кровохарканья могут быть: распад опухоли, изъязвление слизистой бронхов и деструктивные изменения в ателектазе.

Боль в грудной клетке является распространенным симптомом рака легких в результате ателектаза, смещения средостения и раздражения париетальной плевры.

Одышка развивается у 30–60 % пациентов с раком легких из-за ателектаза и смещения средостения, нарушений кровообращения, плеврита и перикардита.

Повышение температуры тела у пациентов с раком легких обычно является результатом обструктивного бронхита или пневмонии, которая развивается при ателектазе. Этот симптом встречается редко при периферической форме заболевания.

Симптомы местно-распространенного рака наблюдаются у пациентов с метастатическими поражениями средостенных лимфатических узлов или с прямой инвазией опухоли в органы и ткани грудной полости. Все клинические признаки этой группы поздние и указывают на плохой прогноз заболевания.

Синдром верхней полой вены вызван сдавлением данного сосуда опухолью или ее метастазами.

Синдром Горнера (птоз, миоз и энофтальм) является одним из характерных признаков рака легких с паравертебральным распространением и повреждением симпатического ствола.

Дисфагия возникает из-за метастазов в лимфатических узлах заднего средостения или прямым распространением опухоли в пищевод.

Осиплость голоса обнаруживается у пациентов с раком левого легкого и свидетельствует о вовлечении возвратного нерва в опухолевый процесс, он изгибается вокруг дуги аорты, расположенной на его нижней и задней стенках. Этот симптом указывает на метастатическое поражение лимфатических узлов «аортального окна» или опухолевую инвазию в аорту и средостение.

Симптомы отдаленных метастазов выявляются у большинства пациентов с первичным раком легких [6].

#### **Случай из клинической практики**

Пациент К., мужчина, 71 год, обратился 27.05.2019 г. на прием к терапевту в ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника («ГЦГП») филиал №2 по месту жительства с жалобами на множественные болезненные образования мягких тканей передней грудной клетки и брюшной стенки. Из анамнеза заболевания установлено, что образования, вначале безболезненные, появились около двух месяцев назад.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, телосложение правильное, гиперстеническое. ИМТ — 29 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела — 36,8 °С. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые. Подкожно опреде-

ляются множественные образования мягких тканей передней грудной клетки и брюшной стенки, болезненные при пальпации. При аускультации сердца тоны приглушены, ритмичны, акцент II тона над аортой. Артериальное давление — 160/80 мм рт. ст. Пульс — 80 ударов в минуту, ритмичный. Дыхание везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон — сухие единичные хрипы. Частота дыхания 17 в минуту. Живот мягкий, безболезненный. Печень при пальпации безболезненна, выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Периферическая пастозность стоп. Нарушения мочеиспускания, стула не отмечено.

Данные лабораторно-инструментальных методов исследований от 27.05.2019 г.: в ОАК: эритроциты —  $4,72 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин — 152 г/л, лейкоциты —  $9,9 \times 10^9/л$ , СОЭ — 29 мм/ч. ОАМ без патологии. УЗИ органов брюшной полости: множественные фибромы печени, поджелудочной железы, надпочечников.

Из анамнеза жизни. Вредных привычек нет. Аллергоанамнез, наследственность не отягощены.

Наблюдается у участкового врача-терапевта с диагнозом: «ИБС: стабильная стенокардия напряжения, ФК 2 (клинически), постинфарктный (2012 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Стентирование ОВ ЛКА (03.09.15 г.). Н1. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хронический бронхит; диффузный пневмосклероз; поствоспалительный фиброз S4-S5 левого легкого, ДН 1 с 2012 г.».

Рентгенологический архив органов грудной клетки с 2012 года по 23.04.2019 г. Заключение: очаговых и инфильтративных теней не выявлено. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. Слева в язычковых сегментах легкая фиброзная тяжистость. В S4-S5 левого легкого поствоспалительный фиброз. Корни уплотнены. Сердце расширено в поперечнике.

В связи с появлением одышки, приступов удушья с 23.04.19 г. по 03.05.19 г. находился на стационарном лечении в УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» («ГГКБ № 3») с диагнозом: «ИБС: постинфарктный (2012 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Состояние после стентирования (2015 г.). Недостаточность МК 1-й ст., ТК 2-й ст., ЛА 1-й ст. Н2А. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хроническая обструктивная болезнь легких 1-2-й ст., обострение. ДН 1».

Данные инструментальных методов исследований в УЗ «ГГКБ № 3» от 24.04.19 г.:

рентгенография ОГК от 23.04.19 г. Заключение: очаговых и инфильтративных теней не выявлено. УЗИ органов брюшной полости от 25.04.19 г. Заключение: диффузные изменения в печени, поджелудочной железе. Образование тела поджелудочной железы-кисты.

Выписан на амбулаторное лечение и наблюдение участкового терапевта, пульмонолога.

В УЗ «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» («ГОКОД») терапевтом поликлиники был направлен 27.05.2019 г. с подозрением на множественный фиброматоз.

В УЗ «ГОКОД» 13.06.2019 г. выполнено УЗИ органов брюшной полости. Заключение: в обеих долях печени несколько вторичных изменений до 1 см, желчный пузырь обычных размеров, в стенке дополнительное образование, в теле поджелудочной железы предположительно вторичные изменения до 1,5 см, в головке — до 3 см, в области хвоста — до 2,8 см. Почки без экзопатологии. Селезенка не изменена. В правом надпочечнике вторичные изменения 2,4 см. В левом подреберье диссеминат 3,6 см. В брюшной полости диссеминаты по брюшине до 5,3 см. В мягких тканях грудной клетки справа вторичные изменения до 1,8 см, по задне-подмышечной линии очаг до 4 см. Увеличение подвздошных лимфоузлов и свободной жидкости не обнаружено.

Фиброгастродуоденоскопия от 18.06.2019 г. Заключение: эритематозная гастропатия.

Трахеобронхоскопия от 18.06.2019 г. Заключение: эндоскопическая картина центрального процесса левого нижнедолевого бронха с распространением на левый главный бронх. Гистологическое исследование материала из нижнедолевого бронха от 24.06.2019 г.: мелкоклеточный процесс G3.

МСКТ ОГК от 04.07.2019 г. Заключение: КТ: картина центрального процесса левого легкого (левого нижнедолевого бронх, левый главный бронх) с вторичными изменениями в лимфоузлы средостения, полиорганные вторичные изменения брюшины, мягкие ткани грудной клетки и брюшной стенки.

На основании данных инструментальных методов исследования был выставлен диагноз: «Центральное мелкоклеточное заболевание левого нижнедолевого бронха с переходом на левый главный бронх, вторичные изменения в лимфоузлы средостения, по брюшине, в печень, поджелудочную железу, надпочечники, мягкие ткани грудной клетки и брюшной стенки. T4N3M1G3 IV кл. гр.

Пациент госпитализирован в УЗ «ГОКОД», где с 15.07.19 г. по 19.07.19 г. был проведен первый курс химиотерапевтического лечения.

Всего было проведено 7 курсов противоопухолевой химиотерапии.

Пациент умер 17.12.19 г. в ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 4» в отделении паллиативной медицинской помощи.

### Заключение

Данный клинический случай иллюстрирует агрессивное клиническое течение мелкоклеточного рака легкого. Отсутствие у пациента классических рентгенологических данных поражения бронхов вызывает затруднение своевременной диагностики заболевания. Жалобы пациента на одышку и наличие поствоспалительного фиброза легких должно насторожить врача в отношении злокачественного процесса.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов ВИ. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей [Электронный ресурс]. Серия «Библиотека врача специалиста» 2009; (768). [дата обращения: 2020 апр 18]. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970411179.html>
2. Чиссов ВИ. Онкология [Электронный ресурс]. Национальное руководство. 2017;(576). [дата обращения: 2020 апр 18]. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439821.html>
3. Kosmidis PA. Lung Cancer. In: Gouliamos A, Andreou J, Kosmidis P (eds) Imaging in Clinical Oncology. Springer. 2018. 231 p. doi: 10.1007/978-3-319-68873-2\_28

cology. Springer. 2018. 231 p. doi: 10.1007/978-3-319-68873-2\_28

4. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. In: Reckamp K (eds) Lung Cancer. Cancer Treatment and Research. Springer; 2016;170:301-22. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2\_14
5. Трахтенберг АХ. Рак легкого [Электронный ресурс]. Атлас: руководство. 2014;(160). [дата обращения: 2020 апр 18]. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970414163.html>
6. Демидчик ЮЕ. Рак легкого. *Белорусский Медицинский Журнал*. 2002;1:18-23.

### REFERENCES

1. Chissov VI. Oshibki v klinicheskoy onkologii: rukovodstvo dlya vrachey [Elektronnyy resurs]. Seriya «Biblioteka vracha spetsialista» 2009;(768). [data obrashcheniya: 2020 apr 18]. Rezhim dostupa: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970411179.html> (in Russ.)
2. Chissov VI. Onkologiya [Elektronnyy resurs]. Natsional'noe rukovodstvo. 2017;(576). [data obrashcheniya: 2020 apr 18]. Rezhim dostupa: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970439821.html> (in Russ.)
3. Kosmidis PA. Lung Cancer. In: Gouliamos A, Andreou J, Kosmidis P (eds) Imaging in Clinical Oncology. Springer. 2018. 231 p. doi: 10.1007/978-3-319-68873-2\_28
4. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. In: Reckamp K (eds) Lung Cancer. Cancer Treatment and Research. Springer; 2016;170:301-22. doi: 10.1007/978-3-319-40389-2\_14
5. Trakhtenberg AKh. Rak legkogo [Elektronnyy resurs]. Atlas: rukovodstvo. 2014;(160). [data obrashcheniya: 2020 apr 18]. Rezhim dostupa: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970414163.html> (in Russ.)
6. Demidchik YE. Rak legkogo. *Belorusskij Meditsinskij Zhurnal*. 2002;1:18-23. (in Russ.)

Поступила 21.04.2020

Received 21.04.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

### Сведения об авторах:

Проневич Анна Васильевна — ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП УО ГомГМУ; e-mail: [busel1984@mail.ru](mailto:busel1984@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

Ковальчук Петр Николаевич — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП УО ГомГМУ; e-mail: [kovalchukgomel@mail.ru](mailto:kovalchukgomel@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5013-0415>

### Автор, ответственный за переписку:

Проневич Анна Васильевна — e-mail: [busel1984@mail.ru](mailto:busel1984@mail.ru)

### Information about authors:

Anna V. Pronevich — Assistant lecturer at the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [busel1984@mail.ru](mailto:busel1984@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

Peter N. Kovalchuk — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [kovalchukgomel@mail.ru](mailto:kovalchukgomel@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-5013-0415>

### Corresponding author:

Anna V. Pronevich — e-mail: [busel1984@mail.ru](mailto:busel1984@mail.ru)

УДК 616.992.282:616.1/.4

## ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ КРИПТОКОККОЗ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

© О. В. КОНОПЛЯНИК<sup>1</sup>, Э. О. КУЛЬЧИК<sup>1</sup>, Н. В. ГУСАКОВА<sup>1</sup>, А. В. ГОМОЛЯКО<sup>2</sup><sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь<sup>2</sup>Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Гомельской области, г. Гомель, Республика Беларусь

## РЕЗЮМЕ

В статье приводится клинический случай генерализованного криптококкоза внутренних органов у мужчины 62 лет. Описаны морфологические изменения во внутренних органах на фоне диффузной грибковой диссеминации. Особенностью случая является множественное поражение внутренних органов: легких, головного мозга и мягкой мозговой оболочки, печени, почек, лимфоузлов, селезенки, надпочечников, костного мозга.

**Ключевые слова:** криптококкоз, генерализованный, морфологические изменения.

**Вклад авторов:** Конопляник О.В., Кульчик Э.О., Гусакова Н.В., Гомоляко А.В.: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, проверка критически важного содержания.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

## ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Конопляник ОВ, Кульчик ЭО, Гусакова НВ, Гомоляко АВ. Генерализованный криптококкоз внутренних органов. Проблемы Здоровья и Экологии. 2020;65(3):123–129

## GENERALIZED CRYPTOCOCCOSIS OF THE INTERNAL ORGANS

© OLGA V. KONOPLYANIK<sup>1</sup>, EDUARD O. KULCHIK<sup>1</sup>, NATALLIA V. HUSAKOVA<sup>1</sup>, ANDREI V. HOMOLYAKO<sup>2</sup><sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus<sup>2</sup>Gomel Region Directorate of the State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, Gomel, Republic of Belarus

## ABSTRACT

The article presents a clinical case of generalized cryptococcosis of the internal organs in a 62-year-old man and describes morphological changes in the internal organs associated with diffuse fungal dissemination. A feature of the case is multiple damage to the internal organs: lungs, brain and pia mater, liver, kidneys, lymph nodes, spleen, adrenal glands and bone marrow.

**Key words:** cryptococcosis, generalized, morphological changes

**Author contributions:** research concept and design, material collection and processing, review of publications on the topic of the article, writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article, verification of critical content.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

## FOR CITATION:

Kanoplyanik OV, Kulchik EO, Husakova NV, Homolyako AV. Generalized cryptococcosis of the internal organs. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):123–129. (In Russ.)

## Введение

Условно патогенные инфекции все чаще становятся причиной серьезного поражения органов и тканей. В их числе — микозы, в частности, криптококкоз, вызываемый

дрожжеподобными грибами *Cryptococcus gattii* и *Cryptococcus neoformans*. Криптококкоз был описан в 1894 году, но серьезной угрозой здоровью стал признаваться с началом пандемии ВИЧ-инфекции. Криптококкоз наиболее часто свидетельствует о

снижении функции Т-лимфоцитов, однако случаи заболевания у здоровых людей Северной Америки и Канады позволили говорить о способности отдельных линий грибов выступать самостоятельными и основными патогенами. Причиной указанной вспышки криптококкоза у здоровых лиц стал *Cryptococcus gattii* [1, 2, 3].

Криптококкоз — это системное, остро, подостро или хронически протекающее грибковое поражение внутренних органов и тканей, преимущественно головного мозга и его оболочек, развивающееся на фоне снижения иммунной защиты. Вероятность развития криптококкоза зависит от степени выраженности иммунодефицита. Криптококкоз считают одним из самых частых видов инвазивных микозов у ВИЧ-инфицированных, который развивается, когда число CD4-положительных лимфоцитов становится менее 100 клеток/мкл крови [2, 4]. Криптококкоз сопровождается высокой летальностью, распространен повсеместно. Возбудители — базидиомицетовые капсулированные дрожжевые грибы *Cryptococcus neoformans* и *Cryptococcus gattii*, проникающие в организм человека воздушно-пылевым путем через дыхательные пути, поврежденную кожу или слизистые. Генерализация инфекции происходит гематогенно из легких, где инфекция может существовать в латентной форме в составе легочных гранулем. Природный источник инфекции — почва, гниющие овощи, фрукты, растения. Входные ворота — преимущественно легкие, реже — кожа. Попадание инфекта гематогенным путем из легких в оболочки мозга и другие органы приводит к возникновению в них очагов роста грибка с характерными морфологическими изменениями [2, 5].

Поскольку *Cryptococcus neoformans* обладает выраженным тропизмом к нервной ткани, любая клиническая форма криптококкоза обычно заканчивается поражением головного мозга и его оболочек (менингоэнцефалит, подострый менингит). Церебральный криптококкоз проявляется головной болью, тошнотой, оглушенностью, нечеткостью зрения, неустойчивой походкой, но лихорадка и ригидность затылочных мышц либо отсутствуют, либо слабо выражены. Прижизненная диагностика предполагает проведение бактериологического исследования ликвора [4]. Неменингеальные формы инфекции — это поражение легких, кожи, суставов, глаз, желудка и кишечника, мочевыводящей системы, поджелудочной железы и печени. Легочный

криптококкоз сопровождается кашлем и болями в груди, редко происходит образование полостей, появляется плевральный выпот или прикорневая лимфаденопатия, в тяжелых случаях развивается пневмония с наличием острого респираторного дистресс-синдрома. Самые частые рентгенологические признаки легочного криптококкоза — это единичные или множественные некальцинированные узелки и инфильтраты. Диагноз верифицируется посредством биопсии легкого. Кожная форма — третье по частоте клиническое проявление криптококковой инфекции, которое проявляется везикулезно-папулезными высыпаниями, нередко с изъязвлением. Кожная форма часто свидетельствует о гематогенной диссеминации грибов [2, 4, 5].

Криптококкоз развивается у иммунокомпromетированных лиц, в первую очередь, ВИЧ-инфицированных. Кроме того, его выявляют при гемобластозах, саркоидозе, на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами у лиц с коллагенозами. Есть данные о криптококкозе у беременных [6]. Наиболее частый клинический вариант (до 90 % случаев) криптококкоза — менингоэнцефалит. При СПИДе в 15 % случаев смерть наступает именно от криптококкового менингита. У ВИЧ-инфицированных криптококкоз часто сочетается с кандидозом, цитомегаловирусной инфекцией, токсоплазмозом, туберкулезом и имеет генерализованный характер, а у неинфицированных ВИЧ-пациентов над другими клиническими формами патологии преобладает криптококкоз легких [7, 8].

Стоит отметить, что криптококкоз, ассоциированный с иммунодефицитом, довольно сложно диагностировать у секционного стола из-за отсутствия специфических морфологических признаков патологии или сходства ее с другими патологическими процессами, поэтому гистологическое исследование имеет большое значение в установлении правильного диагноза. Макроскопические изменения могут напоминать таковые при туберкулезе, возможны кахексия, лимфаденопатия, геморрагический синдром [9]. Микроскопически обнаруживается гранулематозная воспалительная тканевая реакция у лиц с нормально функционирующим клеточным иммунитетом, при этом типичная гранулема состоит из макрофагов, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток Лангханса и типа «инородных тел», цитоплазма которых обильно заполнена дрожжеподобными гриб-

ковыми клетками. Возбудитель инфекции представляет собой округлые клетки с бледным, центрально расположенным ядром и зоной просветления вокруг него.

При недостаточности клеточного иммунитета активная пролиферация грибов происходит при минимальной воспалительной инфильтрации, но с признаками массивного поражения микроциркуляторного русла, что отражает гематогенную диссеминацию возбудителя. Для гистологического подтверждения диагноза криптококкоза тканевые срезы окрашивают ШИК-методом, при этом капсула гриба окрашивается в ярко-розовый или красный цвет [6, 9].

### **Материалы и методы**

Объектом исследования были данные аутопсии пациента Ш., 62 лет, который был доставлен в стационар в тяжелом состоянии с клиникой нестабильной стенокардии. Спустя 22 часа, несмотря на проводимое лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, пациент скончался. Выставлен заключительный клинический диагноз:

*Основное заболевание:* 1. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Крупноочаговый высокобоковой инфаркт миокарда от 30.04.2020? 2. Хроническая алкогольная интоксикация.

*Осложнения:* СПОН: сердечно-сосудистая, дыхательная (ДН1), почечная недостаточность. Внегоспитальная правосторонняя сегментарная пневмония смешанной этиологии. ТЭЛА? ОЛЖН (Н2А по малому кругу кровообращения)?

*Сопутствующие заболевания:* Хронический панкреатит.

Кусочки органов и тканей умершего подвергались стандартной процедуре гистологической обработки. Гистологические срезы толщиной 4–5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином.

### **Результаты исследования**

*Выписка из протокола патологоанатомического исследования*

Труп пожилого мужчины нормостенического телосложения, пониженного питания. Толщина подкожно-жировой клетчатки на передней брюшной стенке на уровне пупка — 0,5 см, на уровне груди — 0,3 см. Кожные покровы и видимые слизистые бледно-серого цвета, без видимой патологии. Грудная клетка симметрична. Живот втянут, расположен ниже уровня реберной дуги. Наружные половые органы сформиро-

ваны правильно. Опорно-двигательный аппарат без внешних изменений.

Внутренние органы в серозных полостях расположены правильно, в полостях — следы прозрачной желтой жидкости. Легкие свободно расположены в плевральных полостях. Петли кишечника не вздуты. Серозные оболочки кишечника, плевра, перикард гладкие, блестящие, светло-серого цвета. Кости черепа и мягкие ткани головы без видимых повреждений. Твердая мозговая оболочка перламутровая, блестящая. В синусах жидкая темная кровь. Мягкая мозговая оболочка отечная, блестящая. Головной мозг массой 1310 г, полушария симметричны. Борозды сглажены, извилины уплощены. Сосуды основания мозга тонкостенные, спавшиеся, с единичными атеросклеротическими бляшками, суживающими просвет менее чем на 15 %. Вещество мозга мягко-эластической консистенции. В больших полушариях серое вещество толщиной 0,3 см, четко дифференцируется относительно белого. Выражено полнокровие мелких сосудов. Эпендима боковых желудочков гладкая, блестящая, в просвете их — следы прозрачной светло-желтой жидкости. Желудочки несколько расширены. Сосудистые сплетения серокрасные, лежат свободно. Стволовые структуры без видимой патологии. Мозжечок на разрезе древовидного строения, на миндалинах мозжечка борозда от сдавления длиной около 1,5 см с каждой стороны.

Слизистая оболочка трахеи и главных бронхов серо-розового цвета, в просвете трахеи и крупных бронхов небольшое количество слизи светло-серого цвета. При пальпации ткань легких ватной консистенции в верхних долях, средняя доля правого легкого и нижние доли обоих легких тестоватой консистенции. Масса левого легкого — 550 г, правого — 610 г. Плевра гладкая, блестящая. На разрезе ткань легких в верхних долях светло-розового цвета, в средней доле правого легкого и нижних долях обоих легких — темно-красного. Поверхность разрезов сухая. Стенки бронхиол не утолщены, просвет свободен. Из просветов сосудов стекает темная жидкая кровь.

Сердце массой 310 г, размером 9,0 × 8,0 × 5,5 см, дряблое. Эпикард гладкий, блестящий. Длина окружности фиброзного кольца аортального клапана — 7,0 см, клапана легочной артерии — 7,8 см, митрального клапана — 9,7 см, трехстворчатого клапана — 10,0 см. Клапаны сердца гладкие, тонкие, эластичные. Сухожильные ни-

ти не укорочены, тонкие. Желудочки не расширены. Толщина стенки левого желудочка — 1,2 см, правого — 0,4 см. Миокард на разрезе красно-коричневого цвета, равномерного кровенаполнения, с тонкими прожилками серого цвета, дряблой консистенции.

В просвете главного ствола, правой и левой ветвей легочной артерии до субсегментарных артерий свертки красно-желтого цвета. Коронарные артерии зияют, стенка их утолщена, в стенке множественные атероматозные кальцинированные бляшки, суживающие просвет до 40 %. В просвете аорты темно-красные свертки крови, стенка утолщена, диастаз краев на уровне диафрагмы — 2,5 см. Длина окружности брюшного отдела аорты — 4,0 см. Интима аорты желтого цвета, с множественными атеросклеротическими бляшками с кальцинозом, преимущественно в брюшном отделе; почечные и брыжеечные артерии свободно проходимы. В просвете нижней полой вены следы темной жидкой крови.

Пищевод свободно проходим. Желудок обычной формы, слизистая оболочка серо-розовая, с множественными очагами красного цвета в антральном отделе, диаметром 0,2–0,5 см, складчатость сглажена в области тела. Слизистая оболочка кишечника серого цвета, в просвете содержимое, соответствующее отделам. Желчный пузырь грушевидной формы, спавшийся, слизистая бархатистая, в просвете вязкое содержимое темно-зеленого цвета. Поджелудочная железа плотно-эластической консистенции, размером 16,5 × 3,0 × 2,5 см, капсула отечная, на разрезе ткань серо-розового цвета, дольчатого строения, с множественными очагами стеатонекроза диаметром 0,2–0,5 см. Печень размером 27 × 19 × 15 × 9 см, массой 1620 г, плотно-эластической консистенции, поверхность гладкая, наружный край заострен, на разрезе паренхима желто-коричневого цвета, с множественными диссеминированными мелкими включениями диаметром 0,2–0,4 см по всему объему. Сосуды и желчные ходы свободны. Паранефральная клетчатка выражена слабо. Почки общей массой 255 г, рыхло спаяны с окружающей клетчаткой. Поверхность почек гладкая, капсула снимается легко. На разрезе паренхима полнокровна, слои дифференцируются четко. В паренхиме обеих почек определяются множественные диссеминированные белесовато-серые очаги диаметром 0,3–0,4 см. Чашечки и лоханки не расширены, мочеточники проходимы, в просвете мочевого пузыря около 30 мл про-

зрачной светло-желтой жидкости. Надпочечники листовидные. В правом надпочечнике определяется округлое образование диаметром 1,0 см желтого цвета. Селезенка массой 980 г, размером 17 × 10 × 6 см, плотная, капсула гладкая, блестящая, на разрезе ткань темно-вишневого цвета, зернистого вида, с множественными диссеминатами белого цвета диаметром 0,2–0,4 см.

Парааортальные, параэзофагеальные, паратрахеальные, бифуркационные лимфоузлы, лимфоузлы ворот селезенки, брыжейки увеличены, диаметром 1–3 см, спаяны, формируют конгломераты, мягко-эластичной консистенции, на разрезе серо-розового цвета, зернистого вида. Лимфоузлы остальных групп серого цвета, диаметром до 0,5 см. Костный мозг серо-розового цвета.

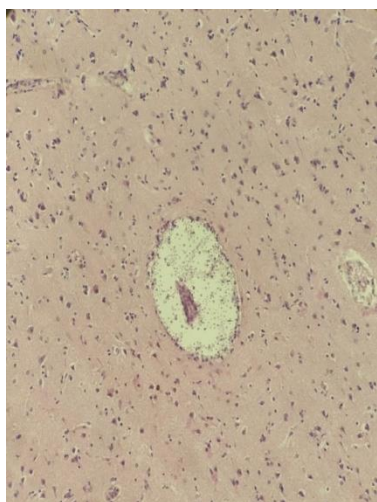
#### Данные гистологического исследования

При гистологическом исследовании в головном мозге выявлен умеренно выраженный периецеллюлярный и периваскулярный отек, дистрофия нейронов с потерей аксонов, очаги разрежения и деструкции ткани мозга с наличием большого количества грибов рода *Cryptococcus* и формированием микрокист. Сосуды микроциркуляторного русла расширены, полнокровны (рисунок 1а). Мягкая мозговая оболочка отечна, инфильтрирована грибами рода *Cryptococcus* (рисунок 1б).

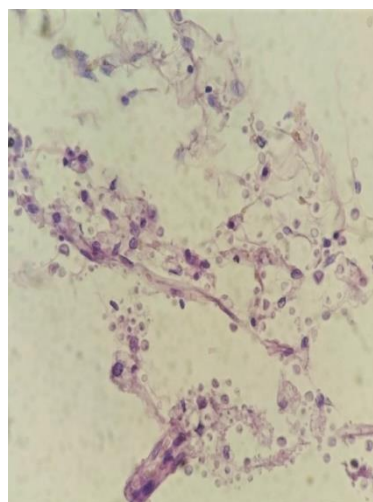
В слизистой оболочке пищевода очаги некроза с инфильтрацией грибами. Легкие полнокровны. Отдельные альвеолы легких эмфизематозно расширены, стенки их разорваны, в просветах — слущенные альвеолоциты, макрофаги, нагруженные бурым пигментом, множество нейтрофилов. В просветах бронхов и бронхиол обилие нейтрофилов, определяются колонии грибов рода *Cryptococcus* (рисунок 2).

Надпочечники полнокровны, имеются очаги некроза с наличием грибов рода *Cryptococcus* с перифокальной лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией. В правом надпочечнике — светлоклеточная аденома. Клубочки почек полнокровны, гидрорическая дистрофия эпителия канальцев. В просветах канальцев, клубочках, строме — грибы рода *Cryptococcus*. Отек, полнокровие, очаги деструкции интестинии на фоне грибкового поражения (рисунок 3).

В печени – белковая дистрофия, очаги деструкции гепатоцитов с наличием грибов, слабой продуктивной воспалительной реакцией с наличием гигантских многоядерных клеток (рисунок 4).

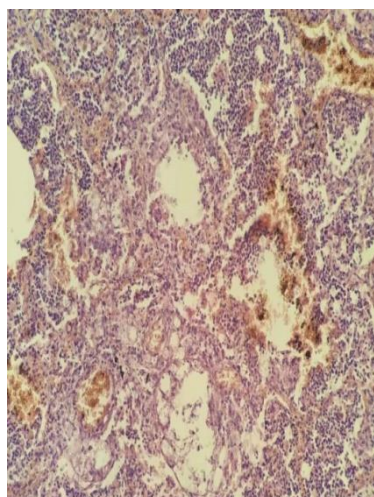


а

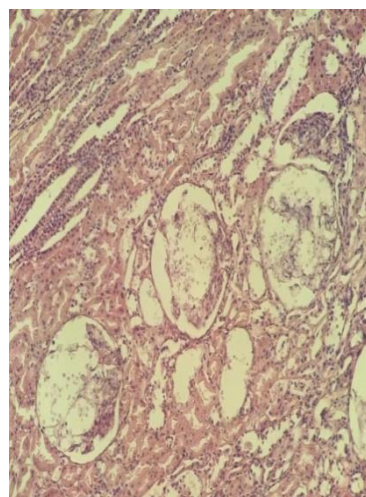


б

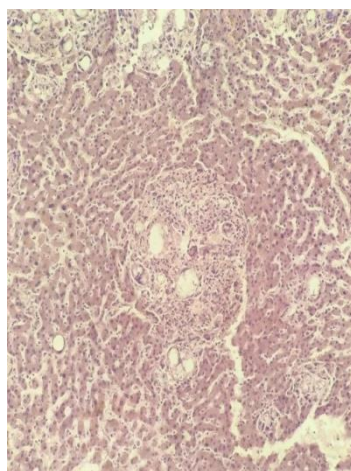
**Рисунок 1 — Криптококкоз головного мозга и мягкой мозговой оболочки:**  
**а — криптококковая микрокиста в головном мозге; увеличение ×200;**  
**б — инфильтрация грибами мягкой мозговой оболочки; увеличение ×600.**  
**Окраска: гематоксилин-эозин**



**Рисунок 2 — Ткань легкого: большое количество криптококков в интра-альвеолярном воспалительном экссудате.**  
**Окраска: гематоксилин-эозин.**  
**Увеличение ×200**



**Рисунок 3 — Ткань почки: скопление спор грибов в просвете капилляров стромы, клубочков, просвете капсулы клубочков.**  
**Окраска: гематоксилин-эозин.**  
**Увеличение ×200**

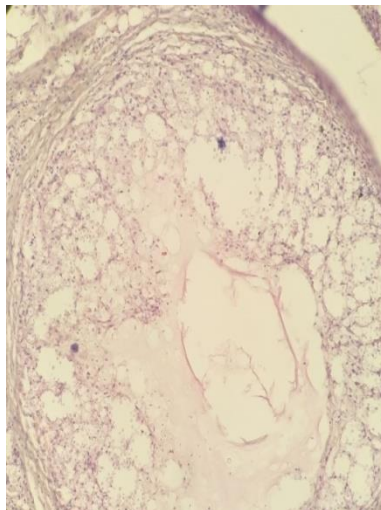


**Рисунок 4 — Криптококкоз печени с очаговой продуктивной воспалительной реакцией.**  
**Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение ×200**



В сердце — диффузный кардиосклероз, фрагментация и контрактурная дегенерация кардиомиоцитов, межмышечный отек, полнокровие сосудов. Селезенка полнокровна, инфильтрирована грибами рода *Cryptococcus* с тотальной деструкцией паренхимы и слабой продуктивной воспалительной реакцией. В поджелудочной железе выражен липоматоз, междольковый и

перидуктальный фиброз, сосуды полнокровны, отмечаются очаги некроза с инфильтрацией грибами. Трахея полнокровна, слизистая с очагами атрофии и эрозирования, в подслизистом слое — грибковая инфильтрация. Лимфоузлы очагово некротизированы, густо инфильтрированы грибами рода *Cryptococcus*, лимфоидный рисунок стерт (рисунок 5).



**Рисунок 5 — Криптококкоз лимфоузла.  
Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение ×200**

### **Заключение**

На основании данных аутопсии и гистологического исследования кусочков органов и тканей умершего был выставлен патологоанатомический диагноз:

**Основное заболевание:** Генерализованный криптококкоз с поражением головного мозга, мягкой мозговой оболочки, трахеи, легких, селезенки, почек, поджелудочной железы, печени, надпочечников, пищевода, всех групп лимфоузлов, костного мозга.

**Осложнения основного заболевания:** Острое общее венозное полнокровие и дистрофические изменения внутренних органов (белковая дистрофия гепатоцитов, гидрическая дистрофия эпителия почечных канальцев). Кахексия. Отек головного мозга с дислокацией его ствола.

**Сопутствующие заболевания:** Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз; стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (2-я степень, IV стадия, стеноз до 40 %). Атеросклероз сосудов головного мозга (1-я степень, III стадия, стеноз до 15 %). Атеросклероз аорты (2-я степень, IV стадия). Хронический атрофический гастрит. Правосторонняя адренкортикальная светло-

клеточная аденома. Хронический индуративный панкреатит.

Генерализованное грибковое поражение внутренних органов привело к развитию полиорганной недостаточности, отека и набухания головного мозга с дислокацией мозжечка, что и послужило непосредственной причиной смерти пациента. Криптококкоз считают ВИЧ-ассоциированной инфекцией, но поскольку клинические указания и лабораторное подтверждение наличия ВИЧ-инфекции у пациента отсутствовали, данное заболевание не фигурирует в диагнозе в качестве возможного фонового для криптококкоза.

Таким образом, полученные данные подтверждают сложившуюся точку зрения касательно сложности прижизненной диагностики генерализованного криптококкоза ввиду отсутствия специфической симптоматики последнего и часто тяжелого состояния пациентов. В данном случае диагноз был выставлен лишь посмертно, с одной стороны, по причине тяжелого состояния пациента, с другой — из-за отсутствия типичной клиники, данных лабораторного подтверждения ВИЧ-инфекции и кратковременного нахождения в стационаре, не позволившего провести детальное обследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):106-17. doi:10.1038/nrmicro.2015.6
2. Бойко АН, Прохоренко ВИ, Гузей ТН. Криптококкоз кожи на фоне ВИЧ-инфекции. *Клиническая Дерматология и Венерология.* 2013;11(1):38-41.
3. McDonald T, Wiesner DL, Nielsen K. Cryptococcus. *Curr Biol.* 2012;22(14):R554-R555. doi:10.1016/j.cub.2012.05.040
4. Аснер ТВ, Калягин АН, Зимина ИА, Горбачева МВ, Свистунов ВВ. Генерализованный криптококкоз внутренних органов. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск).* 2009;91(8):153-55.
5. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
6. Константинова АМ. Криптококкоз при ВИЧ-инфекции (обзор литературы). *Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина.* 2010;3:37-44.
7. Хостелиди СН, Сорокина ММ, Борзова ЮВ, Чернопятова РМ, Богомолова ТС, Игнатьева СМ, Фролова ЕВ, Филиппова АВ, Авдеенко ЮА, Босак ИА, Цинзерлинг ВА, Шурпицкая ОА, Васильева НВ, Клишко НН. Криптококкоз легких у пациентки без ВИЧ-инфекции. описание случая и обзор литературы. *Проблемы Медицинской Микологии.* 2013;15(2):18-24.
8. Antinori S, Corbellino M, Parravicini C. Challenges in the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Hosts. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12(1):12-22. doi:10.1007/s12281-018-0306-0.
9. Тимченко ОА, Журавлева ЕИ, Иванов АА. Значение гистологического метода исследования в диагностике ВИЧ-ассоциированных инфекций. *Судебная Медицина.* 2017;3(3):42-45. https://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45

## REFERENCES

1. May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(2):106-17. doi:10.1038/nrmicro.2015.6
2. Bojko AN, Prohorenko VI, Guzej TN. Kriptokokkoz kozhi na fone VICH-infekcii. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2013;11(1):38-41. (in Russ.)
3. McDonald T, Wiesner DL, Nielsen K. Cryptococcus. *Curr Biol.* 2012;22(14):R554-R555. doi:10.1016/j.cub.2012.05.040
4. Asner TV, Kalyagin AN, Zimina IA, Gorbacheva MV, Svistunov VV. Generalizovannyj kriptokokkoz vnutrennih organov. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* 2009;91(8):153-55. (in Russ.)
5. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016;30(1):179-206. doi:10.1016/j.idc.2015.10.006
6. Konstantinova AM. Kriptokokkoz pri VICH-infekcii (obzor literatury). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina.* 2010;3:37-44. (in Russ.)
7. Hostelidi SN, Sorokina MM, Borzova YUV, Chernopyatova RM, Bogomolova TS, Ignat'eva SM, Frolova EV, Filippova LV, Avdeenko YUL, Bosak IA, Cinzerling VA, SHurpickaya OA, Vasil'eva NV, Klimko NN. Kriptokokkoz legkih u pacientki bez VICH-infekcii. opisaniye sluchaya i obzor literatury. *Problemy Medicinskoj Mikologii.* 2013;15(2):18-24. (in Russ.)
8. Antinori S, Corbellino M, Parravicini C. Challenges in the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Hosts. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12(1):12-22. doi:10.1007/s12281-018-0306-0
9. Timchenko OA, ZHuravleva EI, Ivanov AA. Znachenie gistologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike VICH-assotsirovannyh infekcij. *Sudebnaya Medicina.* 2017;3(3):42-45. https://doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-42-45 (in Russ.)

Поступила 22.06.2020

Received 22.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

## Сведения об авторах:

Конопляник Ольга Владимировна — ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: rzik82@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5602-332X

Кульчик Эдуард Орестович — ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: bandh@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-5537-665X

Гусакова Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: gusanata@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7706-2902

Гомоляко Андрей Викторович — кандидат медицинских наук, государственный медицинский судебный эксперт, Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь; e-mail: hamaliaka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4733-7044

## Автор, ответственный за переписку:

Конопляник Ольга Владимировна — e-mail: rzik82@mail.ru

## Information about authors:

Olga V. Konoplyanik — Assistant lecturer at the Department of Pathological Anatomy of the EI Gomel State Medical University, e-mail: rzik82@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5602-332X

Eduard O. Kulchik — Assistant lecturer at the Department of Pathological Anatomy of the EI Gomel State Medical University, e-mail: bandh@bk.ru; https://orcid.org/0000-0002-5537-665X

Natalia V. Husakova — Candidate of Medical Sciences, Assistant lecturer at the Department of Pathological Anatomy of the EI Gomel State Medical University, e-mail: gusanata@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-7706-2902

Andrei V. Homolyako — Candidate of Medical Sciences, state medical forensic expert, State Forensic Examination Committee of the Republic of Belarus, e-mail: hamaliaka@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-4733-7044

## Corresponding author:

Olga V. Konoplyanik — e-mail: rzik82@mail.ru

## УДК 618.1:616.831 СИНДРОМ ЗАДНЕЙ ОБРАТИМОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

© И. А. КОРБУТ<sup>1</sup>, О. А. БУДЮХИНА<sup>1</sup>, Т. И. ЖЕЛОБКОВА<sup>1</sup>, Ф. В. БАГИНСКИЙ<sup>2</sup>,  
Г. В. ВОРОНОВИЧ<sup>2</sup>, Е. С. ДОЛЖЕВСКАЯ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>У «Гомельская областная клиническая больница», г. Гомель, Республика Беларусь

### РЕЗЮМЕ

В статье представлены клинические случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии, осложнившего беременность и роды. Описана клиника, особенности диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** беременность, роды, синдром задней обратимой энцефалопатии, магнитно-резонансная томография.

**Вклад авторов:** Корбут И.А., Будюхина О.А., Желобкова Т.И., Багинский Ф.В., Воронович Г.В., Должевская Е.С.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

### ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ

Корбут ИА, Будюхина ОА, Желобкова ТИ, Багинский ФВ, Воронович ГВ, Должевская ЕС. Синдром задней обратимой энцефалопатии в практике акушера-гинеколога *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020; 65(3):130–137

## POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME IN THE PRACTICE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

© IRINA A. KORBUT<sup>1</sup>, OLGA A. BUDYUKHINA<sup>1</sup>, TATYANA I. ZHELOBKOVA<sup>1</sup>,  
FELIX V. BAGINSKY<sup>2</sup>, GENNADY V. VORONOVICH<sup>2</sup>, ELENA S. DOLZHEVSKAYA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

### ABSTRACT

The article presents clinical cases of posterior reversible encephalopathy syndrome, which complicated pregnancy and childbirth, and describes the clinical course, features of diagnosis, and treatment.

**Key words:** pregnancy, childbirth, posterior reversible encephalopathy syndrome, magnetic resonance imaging.

**Author contributions:** Korbut I.A., Budyukhina O.A., Zhelobkova T.I., Baginsky F.V., Voronovich G.V., Dolzhevskaya E.S.: research concept and design, collection of material, editing, discussion data, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** Authors declare no conflict of interest.

**Funding:** the study was conducted without sponsorship.

### FOR CITATION:

Korbut IA, Budyukhina OA, Zhelobkova TI, Baginsky FV, Voronovich GV, Dolzhevskaya ES. Posterior reversible encephalopathy syndrome in the practice of obstetrics and gynecology. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya I Ekologii* 2020;65(3):130–137. (In Russ.)

Синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ, posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) — это совокупность остро развивающихся неврологических симптомов, обусловленных развитием вазогенного отека и обратимым повреждением преимущественно задних отделов го-

ловного мозга. Это состояние характеризуется неспособностью системы задней циркуляции реагировать на изменения артериального давления [1, 2].

СЗОЭ был описан J. Hinchey с соавторами в 1996 году, когда были представлены данные о 15 пациентах с остро раз-

вившейся неврологической симптоматикой: головной болью, нарушениями психики, спутанностью сознания, нарушениями зрения, а по данным нейровизуализации был выявлен подкорковый отек преимущественно в задних отделах головного мозга. Синдром в большинстве случаев сочетался с острым повышением артериального давления (АД) на фоне заболеваний почек, эклампсии и при лечении иммунодепрессантами и/или интерфероном [3, 4].

Механизм развития этого заболевания может быть связан с повреждением гематоэнцефалического барьера за счет нарушения саморегуляции, затем гиперперфузии и повреждения эндотелия с формированием вазогенного отека или за счет развития ишемии головного мозга в результате гипоперфузии с развитием вазогенного отека в дальнейшем. При этом в патогенезе преобладающая роль отводится повышению артериальной гипертензии, а у части пациентов с нормальным АД активацию и повреждение эндотелия связывают с токсическим или иммунологическим воздействием.

В связи с этим в настоящее время выделяют две группы факторов риска СЗЭО, что позволяет определить направление этиотропной терапии этой патологии [1, 5, 6].

1. Патологические процессы:

- острая гипертензивная энцефалопатия;
- преэклампсия и эклампсия;
- заболевания почек (гломерулонефрит, острая почечная недостаточность и др.);
- аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, синдром Бехчета и др.);
- порфирия;
- феохромоцитомы;
- гепаторенальный синдром;
- гиповолемический шок;
- синдром системного воспалительного ответа (ССВО) и сепсис;
- полиорганная недостаточность и выраженные нарушения водно-электролитного баланса.

2. Ятрогенные причины (побочные эффекты от лечения и лекарственных препаратов):

- массивная гемотрансфузия;
- гемодиализ и перитонеальный диализ;
- внутривенное введение больших доз стероидов;
- внутривенное введение иммуноглобулинов;
- передозировка парацетамола;
- проведение три-Н (triple-H)-терапии (гиперволемиа, гемодилюция, гипертензия);

— последствия химиотерапии, трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток.

К отдельной категории можно отнести применение стимулирующих веществ (амфетамина, кофеина, спайсов, LSD), которые в определенной степени являются «модными трендами» в некоторых молодежных субкультурах.

Клиника СЗЭО развивается остро или подостро — от нескольких часов до нескольких суток, причем разные авторы описывают его у пациентов разного возраста: от 11 до 70 лет, от 4 до 90 лет [3, 4, 5, 7].

В большинстве случаев СЗЭО проявляется общемозговыми нарушениями (головная боль, изменения сознания), эпилептическими приступами, зрительными нарушениями (гемианопсия, корковая слепота или снижение зрения, изменения цветоощущения), двигательными нарушениями (парезы, дискоординация) и другой очаговой симптоматикой. При легкой форме СЗЭО наблюдается только головная боль или эпилептический приступ, однако внезапность развития сильной головной боли требует проведения дифференциальной диагностики с субарахноидальным кровоизлиянием, тромбозом мозговых вен и синусов, расслоением артерий шеи и головы, кровоизлиянием в гипофиз, инфарктом мозжечка, менингоэнцефалитом, сфеноидитом и другими патологическими процессами [1, 2].

Расстройства сознания проявляются сонливостью, которая чередуется с психомоторным возбуждением, а при тяжелом течении возможно угнетение сознания до комы. Эпилептические приступы чаще возникают в первые сутки, а на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в это время заметна эпилептиформная активность, однако эпилепсия после перенесенного синдрома формируется редко. Приступы могут быть как одиночными генерализованными, так и сериями припадков, а при очаговом поражении затылочных долей проявляются в виде зрительных галлюцинаций, моргания (абсансы с миоклоническим компонентом) и поворота головы и глаз в сторону поражения. На ЭЭГ возникают замедления и дезорганизации биоэлектрической активности мозга, появления эпилептиформных комплексов (острая-медленная волна), периодических латерализованных эпилептиформных разрядов (periodic lateralized epileptiform discharges, PLEDs), но обычно они не коррелируют с радиологическими изменениями ни по степени тяжести, ни по локализации [3, 4, 5].

К основным очаговым симптомам СЗОЭ относятся зрительные нарушения, которые позволяют клинически выявлять поражение затылочных долей головного мозга. Однако в некоторых случаях они могут быть завуалированы общемозговой симптоматикой, а зрительная анозогнозия на фоне корковой слепоты в сочетании с конфабуляторными высказываниями может быть воспринята как психопатологическое расстройство.

Для подтверждения СЗОЭ предпочтительна нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), что увеличивает частоту выявления этой патологии. Вазогенный отек головного мозга, характерный для данного синдрома, визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR при МРТ-сканировании. Топографические зоны отека головного мозга выявляются в подкорковых теменно-затылочных областях с двух сторон (типичные локализации), лобных долях, нижних отделах височных долей, стволе мозга, мозжечке, а также в базальных ганглиях и коре больших полушарий [3, 4, 5].

Несмотря на описанные нетипичные локализации отека головного мозга, а также одностороннее поражение и наличие кровоизлияний, сохраняется название «задняя энцефалопатия».

В последних публикациях приводятся примеры необратимого неврологического дефицита в исходе у 30 % пациентов с СЗОЭ, объясняемого вторичной ишемией головного мозга при его отеке, что ставит под сомнение термин «обратимая».

Лечение СЗОЭ заключается, прежде всего, в выявлении этиотропного фактора и воздействии на него: экстренное родоразрешение при эклампсии, отмена токсических препаратов, элиминация токсических веществ из крови, коррекция обменных нарушений, гипоксии, системной гемодинамики. Симптоматическое лечение включает в себя антигипертензивную терапию, преимущественно  $\beta$ -адреноблокаторами (лабеталол®), которые не вызывают повышения артериального давления, а также антиэпилептическую терапию по протоколу лечения эпилептического статуса. Как правило, в назначении диуретиков и противоотечных препаратов пациенты с СЗОЭ не нуждаются, так как своевременное и адекватное этиотропное лечение и нормализация АД приводят к быстрому регрессу симптомов [1, 2].

СЗОЭ, несмотря на свою обратимость, является потенциально опасным неврологическим синдромом, который может ослож-

ниться массивным инфарктом головного мозга при отсутствии лечения. Несмотря на то, что в настоящее время описаны как единичные случаи, так и группы наблюдений, многие врачи недостаточно осведомлены об этом синдроме. Поэтому важна ранняя диагностика указанного состояния, определяющая правильность лечения.

В данной статье представлены наблюдения пациентов Гомельской областной клинической больницы в 2018–2019 гг., которые демонстрируют особенности развития СЗОЭ у беременных и родильниц.

Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П совместно с врачами Учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (ГОКБ) проводилась курация пациентов с синдромом задней обратимой энцефалопатии.

### Случай из клинической практики

Клинический случай № 1. Пациентка Б., 35 лет, доставлена в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) ГОКБ 31.01.2018 с жалобами на слабость, сонливость, снижение зрения. Рассказать, как началось заболевание, не может (не помнит), как оказалась в ГОКБ — не помнит.

История заболевания: с 26.01.2018 г. находилась на лечении в родильном доме УЗ «Р...ая ЦРБ» по поводу обострения хронического пиелонефрита, 31.01.2018 г. в 6.30 произошла потеря сознания, после чего была переведена в ОРИТ родильного дома. После кратковременной стабилизации состояния выполнено КТ-исследование головного мозга в экстренном порядке. По результатам КТ (РКТ картина гиподенсных участков в теменной и затылочной долях правого полушария головного мозга. Дифференцировать с ишемией, инфекционным поражением) переведена в ОАРИТ ЦРБ. Консилиумом врачей ЦРБ по согласованию с администрацией ГОКБ в 11:30 переведена в ОРИТ ГОКБ.

Общее состояние пациента тяжелое. В окружающей обстановке, времени и собственной личности ориентирована.

Аллергологический и наследственный анамнез не отягощен. Туберкулез, венерические заболевания, гепатит отрицает. Оперативных вмешательств и трансфузий в анамнезе не было. Условия труда и быта: работа без вредностей.

Менструации с 13 лет, по 4–5 дней, через 28 дней, регулярные, умеренные, первый день последней менструации — 08.06.2017 г. Настоящая беременность первая, желан-

ная, планируемая. В анамнезе — эрозия шейки матки, по поводу которой выполнена диатермокоагуляция (ДЭК) в 2015 г.

Артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Пульс — 84 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного напряжения и наполнения, тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Грудная клетка обычной формы. Дыхание везикулярное, число дыханий — 16 в минуту, хрипов и одышки нет.

Живот увеличен за счет беременной матки, мягкий, безболезненный при пальпации. Матка возбудима при пальпации. Положение плода продольное. Предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 136 в минуту. Перистальтика кишечника есть. Перитонеальные симптомы не вызываются.

*Гинекологический статус.* Оволосение по женскому типу. Наружные половые органы развиты правильно. Уретра без особенностей. Парауретральные ходы без изменений. Бартолиновы железы не пальпируются. Влагалище нерожавшей. Влагалищный статус: Шейка отклонена кзади, длина влагалищной порции — 1 см. Цервикальный канал закрыт. Матка увеличена до 34 недель беременности, возбудима при пальпации. Через своды пальпируется предлежащая часть, головка. Предлежащая часть плода над входом в малый таз. Лонное сочленение свободно. Крестцовая впадина свободна. Стенки таза гладкие, мыс крестца не достигается.

*Неврологический статус.* Сознание умеренное оглушение. Высшая нервная деятельность: когнитивно сохранена, речь не нарушена. Черепные нервы: в норме. Зрачки D = S, реакция зрачков на свет сохранена. Оптомоторы в норме. Нистагм отсутствует. Лицевая мускулатура: легкая асимметрия носогубных складок. Язык по центру, на языке следы от прикуса на левой боковой поверхности. Мышечный тонус: не нарушен. Сила в конечностях сохранена. Сухожильно-периостальные рефлексy: с рук и ног D ≤ S, высокие, с клоноидами с обеих сторон. Патологические знаки отрицательны. Чувствительность не нарушена. Менингеальных знаков не выявлено.

На основании жалоб, анамнеза, объективного обследования был выставлен предварительный диагноз: «Инфаркт головного мозга в правом каротидном бассейне от 31.01.2018 г., острый период. Левосторонний гемипарез. Беременность 34 недели. Умеренная преэклампсия? Отягощенный гинекологический анамнез. Первородная в 34 года. Мочекаменная болезнь, камень правой почки. Хронический пиело-

нефрит, обострение. Остаточные явления острой респираторной инфекции. Анемия беременных легкой степени».

План обследования включал общеклинические лабораторные и инструментальные исследования, а также МРТ по протоколу ранней диагностики инсульта. Данные лабораторных исследований (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) были в пределах референсных значений, при УЗИ органов брюшной полости и почек была выявлена пиелэктазия правой почки.

*Протокол МРТ 31.01.2018 г. Головной мозг. Программа ранней диагностики инсультов.*

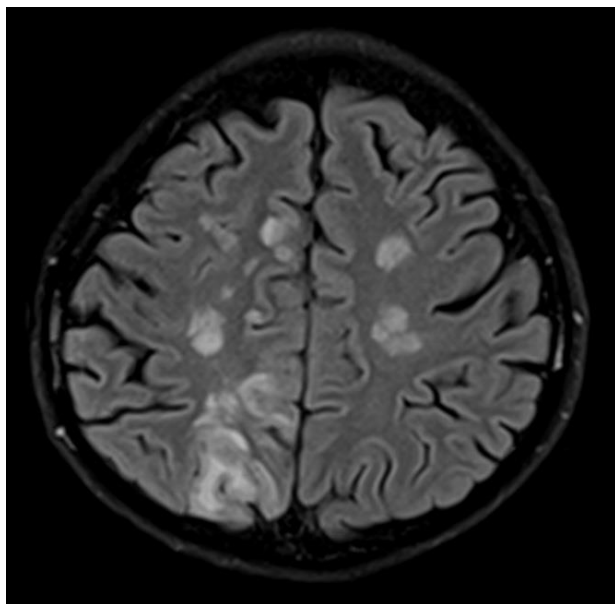
Выявляется асимметричное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-ВИ, T2-FLAIR и снижение интенсивности сигнала на T1-ВИ вещества мозга в кортикальных отделах теменно-затылочной области обеих гемисфер (преимущественно справа). Патологические изменения в области мозолистого тела и теменно-затылочной области. Базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды обычных размеров. Срединные структуры не смещены. Тела боковых желудочков асимметричны. Заключение: признаки вазогенного отека мозга.

После дообследования и стабилизации состояния, антигипертензивной терапии (допегит©) и препаратов для улучшения реологических свойств крови был проведен консилиум в составе акушеров-гинекологов, неврологов и сотрудников профильных кафедр медицинского университета, на котором было решено родоразрешить женщину Б., с учетом акушерской ситуации было выполнено кесарево сечение, родилась живая недоношенная девочка весом 1960 г с оценкой по шкале Апгар 5/7 баллов.

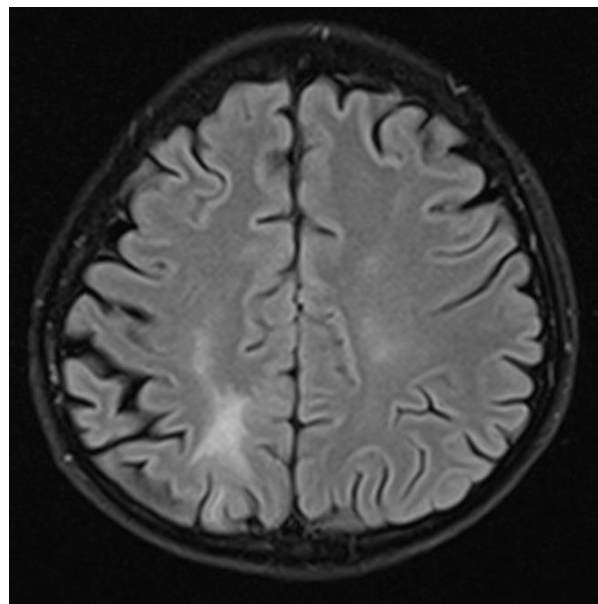
Послеродовый послеоперационный период протекал без осложнений, лабораторные анализы были в пределах референсных значений. Через 7 дней была выполнена контрольная МРТ.

*Протокол МРТ 07.02.2018 г. Головной мозг. Программа ранней диагностики инсультов.*

При сравнении с МР-данными за 31.01.2018 г. отмечается положительная динамика вследствие уменьшения количества и интенсивности патологических изменений в области мозолистого тела и теменно-затылочной области. Заключение: признаки вазогенного отека мозга. Учитывая данные предыдущего исследования, МРТ-картина при наличии клинических данных может соответствовать синдрому «задней обратимой энцефалопатии» (PRES).



**Рисунок 1** — МРТ головного мозга пациентки Б. при поступлении 31.01.2018 г.



**Рисунок 2** — МРТ головного мозга пациентки Б. от 07.02.2018 г.

Неврологическая и нейровизуальная симптоматика также регрессировала, и пациентка Б. была выписана домой с ребенком на 14-е сутки под наблюдение акушера-гинеколога и невролога по месту жительства.

Диагноз клинический: «Роды 1-е, преждевременные, оперативные - в 34-35 недель гестации. Умеренная преэклампсия. Первородящая в 34 года. Отягощенный гинекологический анамнез (эрозия шейки матки — ДЭК в 2015 году). Обратимая задняя лейкоэнцефалопатия, стадия обратного развития без неврологических проявлений. Первичный церебральный васкулит с судорожным приступом от 31.01.2018 года и пирамидной недостаточностью в левой ноге. Диффузный зоб, гипотиреоз. Хронический пиелонефрит, стадия нестойкой ремиссии. Пиелэктазия справа. Артериоспазм обоих глаз».

*Клинический случай № 2.* Пациентка Г., 30 лет, повторнородящая: 08.10.2019 г. в 02.40 состоялись самопроизвольные роды монохориальной диамниотической двойней. Роды осложнились ранним гипотоническим кровотечением, по поводу чего выполнялся ручной контроль стенок полости матки. В 04.00 госпитализирована в ОАРИТ. В 7.50 состояние с отрицательной динамикой: огушенное состояние, на обращенную речь не реагировала, парез зрения влево.

*Локальный статус при поступлении.* Состояние тяжелое, обусловлено церебральной недостаточностью.

Уровень сознания — огушение. Сенсорная афазия. Произносит отдельные сло-

ва и слоги, не по существу вопроса. На осмотр реагирует, вступает в зрительный контакт, истощается. Черепные нервы: зрачки и глазные щели D = S. Глазные яблоки ротированы вправо, парез зрения влево. Спонтанного нистагма нет. Реакция зрачка на свет сохранена. Легкая асимметрия носо-губного треугольника. Язык в ротовой полости по средней линии. Глотание сохранено. Тонус мышц конечностей существенно не изменен. Сила в левых конечностях несколько снижена. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук и ног S < или = D. Симптом Бабинского слабовыражен. На болевые раздражители хуже реагирует слева по гемитипу. Координаторные пробы проверить не представляется возможным из-за афатических расстройств. Менингеальные симптомы отрицательные.

Жалоб не предъявляет из-за психо-неврологического дефицита.

Дыхание носовое, ровное, ритмичное. Число дыханий — 10 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет.

Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумов нет. АД — 125/85 мм рт. ст. ЧСС — 65 в минуту. Пульс ритмичный, удовлетворительного напряжения и наполнения.

Живот обычных размеров, при пальпации мягкий, перистальтика кишечника вялая. Симптомы раздражения брюшины не вызываются. Матка плотная. Выделения из половых путей умеренные, геморрагические.

Выполнены лабораторные и инструментальные исследования согласно клини-

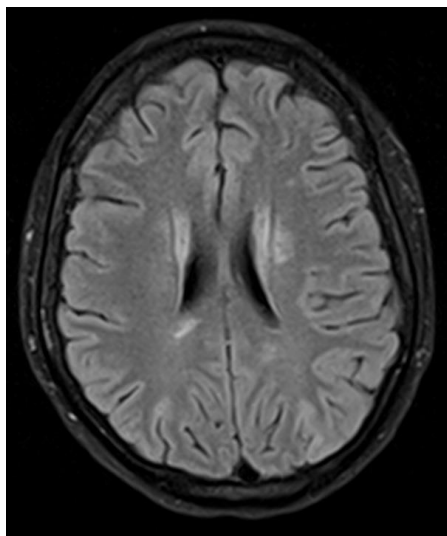
ческим протоколам, результаты без отклонений от норм.

Консультирована врачом-офтальмологом. Правый и левый глаза до 3-5 градусов отклонены к носу, подвижны. На глазном дне диски зрительных нервов четко прослеживаются, бледно-розового оттенка Артерии равномерно сужены, выровнены, вены не застойны, слегка выровнены, сетчатка плотная. Заключение: задняя частичная ишемическая нейрооптикопатия. артериоспазм. частичная нейропатия глазодвигательных нервов.

*Протокол МРТ 08.10.2019 г. Головной мозг. Программа ранней диагностики инсультов.*

Полученные изображения частично с динамической нечеткостью, пациентка команд не выполняла, двигалась во время исследования. Объемного образования в веществе мозга, очагов ишемии и кровоизлияния нет. Данных о паразитарных заболеваниях нет. Арахноидальное пространство без особенностей. Борозды и извилины в обоих полушариях большого мозга

дифференцируются хорошо. В обоих полушариях большого мозга слегка расширены периваскулярные пространства Робина-Вирхова в теменных и лобных долях. Выявлены очаги отека мозга в области Варолиевого моста, в области хвостатого ядра и стрио-паллидарной зоне с 2 сторон и в области зрительного бугра — слева. Незначительно расширены боковые желудочки — легкая вентрикуломегалия боковых желудочков. Дислокации и деформации желудочковой системы нет. Краниоспинальная и sellarная область без особенностей. При проведении программы ранней диагностики инсультов МРТ-данных об ОНМК не получено. Придаточные пазухи носа пневматизированы. Заключение: очаги отека мозга в области Варолиевого моста, в области хвостатого ядра и стрио-паллидарной зоне с 2 сторон и в области зрительного бугра слева, легкая вентрикуломегалия боковых желудочков. При проведении программы ранней диагностики инсультов МРТ-данных об ОНМК не получено.



**Рисунок 3 — МРТ головного мозга пациентки Г. от 08.10.2019 г.**

Была назначена антигипертензивная и сосудистая терапия (лизитар, гномицин, индапамид, холига альфосцерат, эмоксипин, глюкоза, моносуинсулин, калия хлорид, магния сульфат, ипигрикс, L-лизина эсценат), через 9 дней выполнен контроль МРТ головного мозга.

*Протокол МРТ 17.10.2019 г. Головной мозг. Программа ранней диагностики инсультов.*

Выявленные при предыдущих исследованиях очаги отека мозга в настоящее время не визуализируются.

Послеродовой период протекал без осложнений, произошел полный регресс

клинических симптомов, гетерофории и артериоспазма на глазном дне, невровизуализационная картина была без патологических изменений, что позволило выписать женщину домой с детьми. Диагноз заключительный: «Роды 2-е, срочные. Ранее гипотоническое кровотечение. Разрыв влагалища задней стенки. Монохориальная диамниотическая двойня. Варикозное расширение вен вульвы. Периферическая дистрофия сетчатки правого глаза. Ангиопатия 1а степени обоих глаз. Вагинит. Острая обратимая задняя гипертензивная энцефалопатия».



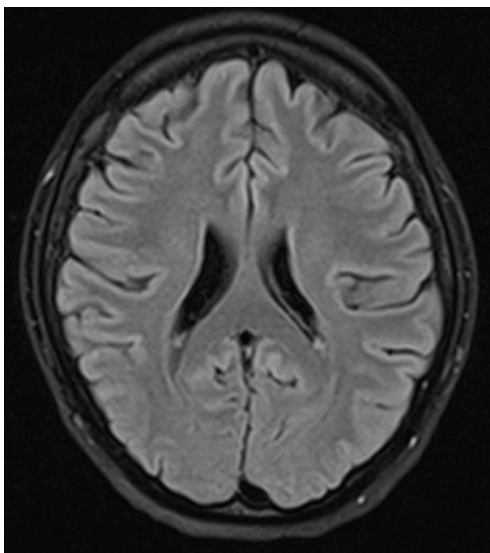


Рисунок 4 — МРТ головного мозга пациентки Г. от 17.10.2019 г.

Большая часть авторов сообщает, что неврологические симптомы полностью регрессируют в течение недели с момента начала заболевания, однако имеются описания случаев, когда восстановление затягивалось на срок до 1 года и более [5, 7, 8]. У наших пациенток неврологические расстройства были купированы в течение 7 дней, что коррелировало с регрессом ранее выявленных изменений по МРТ.

Своевременная и правильная диагностика СЗОЭ, несмотря на отсутствие специфических клинических проявлений, позволила вовремя начать антигипертензивную терапию и проводить коррекцию метаболических нарушений, что и способствовало полному обратному развитию клинических и нейро-радиологических нарушений.

### Заключение

Рассмотренные клинические случаи демонстрируют различные клинические и нейрорадиологические проявления синдрома задней обратимой энцефалопатии, отягощающей беременность и роды на фоне нескольких предрасполагающих факторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров ГВ, Григорьева ВН. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии: клинический случай и обзор литературы. *Доктор.Ру*. 2019; 1(156):25-31. doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-25-31
2. Гудкова ВВ, Кимельфельд ЕИ, Стаховская ЛВ. Малоизвестный синдром задней обратимой энцефалопатии, требующий неотложной помощи. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):84-9. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.2.84-89

3. Fugate JF, Rabinshtein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14(9):914-25. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8
4. Sreenivasa RS, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Nataraju AS. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxf Med Case Reports*. 2017; 4:omx011. doi:10.1093/omcr/omx011
5. Kazahari S, Honma K, Kawamura R, Uesugi T, Nagata E, Takizawa S. Symptomatic lacunar infarct accompanied with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *Tokai J Exp Clin Med*. 2018;43(2):64-7.
6. Bielen L, Kralj I, Čurčić E, Vodanović M, Boban A, Božina N. Acute kidney injury, agranulocytosis, drug-induced liver injury, and posterior reversible encephalopathy syndrome caused by high-dose methotrexate-possible role of low activity ABC and SLC drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018; 74(9):1191-2. doi: 10.1007/s00228-018-2485-6
7. Fang X, Wang H, Chena J, Tan H, Liang Y, Chen D. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. *Seizure*. 2020;76:12-16. doi: org/10.1016/j.seizure.2020.01.003
8. Pop A, Carbonnel M, Wang A, Josserand J, Auliac S, Ayoubi J. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient presenting with postpartum eclampsia: A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(6):431-4. doi: Org/10.1016/j.jogoh.2019.03.019

### REFERENCES

1. Tihomirov GV, Grigor'eva VN. Sindrom zadnej obratimoy lejkojencefalopatii: klinicheskij sluchaj i obzor literatury. *Doktor.Ru*. 2019.1(156):25-31. doi: 10.31550/1727-2378-2019-156-1-25-3 (in Russ.)
2. Gudkova VV, Kimel'fel'd EI, Stahovskaja LV. Maloizvestnyj sindrom zadnej obratimoy jencefalopatii, trebujushhij неотложной помощи. *Consilium Medicum*. 2018;20(2):84-9. doi: 10.26442/2075-1753\_2018.2.84-89 (in Russ.)

3. Fugate JF, Rabinshtein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):914-25. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8
4. Sreenivasa RS, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Nataraju AS. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Oxf Med Case Reports.* 2017 Apr; 2017(4):omx011. doi:10.1093/omcr/omx011
5. Kazahari S, Honma K, Kawamura R, Uesugi T, Nagata E, Takizawa S. Symptomatic lacunar infarct accompanied with posterior reversible encephalopathy syndrome: a case report. *Tokai J Exp Clin Med.* 2018;43(2):64-7.
6. Bielen L, Kralj I, Čurčić E, Vodanović M, Boban A, Božina N. Acute kidney injury, agranulocytosis, drug-induced liver injury, and posterior reversible encephalopathy syndrome caused by high-dose methotrexate-possible role of low activity ABC and SLC drug transporters. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(9):1191-2. doi: 10.1007/s00228-018-2485-6
7. Fang X, Wang H, Chena J, Tan H, Liang Y, Chen D. Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. *Seizure.* 2020;76:12-16. doi:org/10.1016/j.seizure.2020.01.003
8. Pop A, Carbonnel M, Wang A, Josserand J, Auliac S, Ayoubi J. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a patient presenting with postpartum eclampsia: A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2019;48(6):431-34. doi: Org/10.1016/j.jogoh.2019.03.019

Поступила 26.06.2020

Received 26.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

*Корбут Ирина Александровна* — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [ikorbut@mail.ru](mailto:ikorbut@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9909-0760>

*Будюхина Ольга Анатольевна* — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: [olgabud@inbox.ru](mailto:olgabud@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1400-2395>

*Желобкова Татьяна Ивановна* — ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П УО «Гомельский государственный медицинский университет»

*Багинский Феликс Владимирович* — врач-невролог высшей квалификационной категории ГОКБ; e-mail: [bagfv@mail.ru](mailto:bagfv@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5223-6267>

*Воронович Геннадий Вячеславович* — врач акушер-гинеколог (заместитель главного врача по детству и родо-вспоможению) ГОКБ; e-mail: [voronovich1980@mail.ru](mailto:voronovich1980@mail.ru)

*Должевская Елена Сергеевна* — врач акушер-гинеколог (заведующий) отделением патологии беременности ГОКБ; e-mail: [dolalena0602@gmail.com](mailto:dolalena0602@gmail.com)

#### Автор, ответственный за переписку:

Корбут Ирина Александровна — e-mail: [ikorbut@mail.ru](mailto:ikorbut@mail.ru)

#### Information about authors:

*Irina A. Korbut* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [ikorbut@mail.ru](mailto:ikorbut@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9909-0760>

*Olga A. Budyukhina* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: [olgabud@inbox.ru](mailto:olgabud@inbox.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1400-2395>

*Tatyana I. Zhelobkova* — Assistant lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the Faculty of Professional Development and Retraining of the EI «Gomel State Medical University»

*Felix V. Baginsky* — neurologist of the highest qualification category of Gomel Regional Clinical Hospital; e-mail: [bagfv@mail.ru](mailto:bagfv@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0001-5223-6267>

*Gennady V. Voronovich* — obstetrician-gynecologist (Deputy Chief Physician for Childhood and Obstetrics) of Gomel Regional Clinical Hospital; e-mail: [voronovich1980@mail.ru](mailto:voronovich1980@mail.ru)

*Elena S. Dolzhevskaya* — obstetrician-gynecologist (Head) of the Pregnancy Pathology Ward of Gomel Regional Clinical Hospital; e-mail: [dolalena0602@gmail.com](mailto:dolalena0602@gmail.com)

#### Corresponding author:

Irina A. Korbut — e-mail: [ikorbut@mail.ru](mailto:ikorbut@mail.ru)

## УДК 616.37-002.1-039-053.81

АТИПИЧНОЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТА  
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

© О. А. ЯРМОЛЕНКО<sup>1</sup>, Е. Г. МАЛАЕВА<sup>1</sup>, И. А. ХУДЯКОВ<sup>2</sup>, М. Н. МЕНЬШАКОВА<sup>2</sup>,  
А. А. ФИЛИТОВИЧ<sup>2</sup>, А. А. ДМИТРИЕНКО<sup>2</sup>, Л. А. КОБРУСЕВА<sup>2</sup>, И. Л. МАМЧЕНКО<sup>1</sup>,  
А. А. ПРИЗЕНЦОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», г. Гомель, Республика Беларусь

**РЕЗЮМЕ**

Диагностика и лечение острого панкреатита — задача хирургов. Однако нередко данное заболевание протекает под маской другой патологии хирургического или терапевтического профиля. Необходимо помнить о возможности атипичного течения острого панкреатита, чтобы выбирать правильную диагностическую и лечебную тактику ведения пациента.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, билиарный панкреатит, клинический случай.

**Вклад авторов:** Ярмоленко О.А., Малаева Е.Г., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Филитович А.А., Дмитриенко А.А., Кобрусева Л.А., Мамченко И.Л., Призенцов А.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ**

Ярмоленко ОА, Малаева ЕГ, Худяков ИА, Меньшакова МН, Филитович АА, Дмитриенко АА, Кобрусева ЛА, Мамченко ИЛ, Призенцов АА. Атипичное течение острого панкреатита у пациента молодого возраста. *Проблемы Здоровья и Экологии.* 2020;65(3):138–143

**ATYPICAL COURSE OF ACUTE PANCREATITIS IN A YOUNG PATIENT**

© OLGA A. YARMOLENKO<sup>1</sup>, EKATERINA G. MALAEVA<sup>1</sup>, IVAN A. KHUDYAKOV<sup>2</sup>,  
MARINA N. MENSCHAKOVA<sup>2</sup>, ANDREI A. FILITOVICH<sup>2</sup>, ANATOLY A. DMITRIENKO<sup>2</sup>,  
LARISA A. KOBRUSEVA<sup>2</sup>, INNA L. MAMCHENKO<sup>1</sup>, ANTON A. PRIZENTSOV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Gomel City Clinical Hospital No. 3, Gomel, Republic of Belarus

**ABSTRACT**

The diagnosis and treatment of acute pancreatitis is the task of surgeons. However, quite often this disease is taking its course in the guise of other surgical or therapeutic pathology. To select the right diagnostic and treatment policy of patient management, it is necessary to keep in mind that there is a possibility of the atypical course of acute pancreatitis.

**Key words:** acute pancreatitis, biliary pancreatitis, clinical case.

**Author contributions:** Yarmolenko V.A., Malayeva E.G., Khudyakov I.A., Menshakova M.N., Filitovich A.A., Dmitrienko A.A., Kobruseva L.A., Mamchenko I.L., Prizentsov A.A.: research concept and design, collecting material, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

**FOR CITATION:**

Yarmolenko VA, Malayeva EG, Khudyakov IA, Menshakova MN, Filitovich AA, Dmitrienko AA, Kobruseva LA, Mamchenko IL, Prizentsov AA. Atypical course of acute pancreatitis in a young patient. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):138–143. (In Russ.)

**Введение**

Острый панкреатит (ОП) относится к числу самых распространенных хирургиче-

ских заболеваний, составляя 3–10 % случаев от всех неотложных состояний в абдоминальной хирургии. В структуре острого

панкреатита на долю пациентов с тяжелым течением приходится 15–25 %. Острый билиарный панкреатит (возникает из-за желчного рефлюкса в панкреатические протоки при билиарной гипертензии, которая возникает, как правило, вследствие холелитиаза, иногда — от других причин: дивертикула, папиллита, описторхоза и т.д.) встречается у 35 % пациентов с острым панкреатитом [1]. Клиническая картина ОП хорошо известна и многократно подробно описана в медицинской литературе. Она складывается из известной триады: болей в верхней половине живота, часто опоясывающего характера; диспепсических явлений в виде тошноты, повторной рвоты небольшим количеством содержимого, не приносящей облегчения; пареза кишечника с выраженным вздутием живота, задержкой отхождения стула и газов. В современной медицинской практике отмечается значительная вариабельность и полиморфизм клинических проявлений заболеваний внутренних органов [2]. В 44 % случаев ОП протекает атипично, под различными клиническими масками, что приводит к запоздалой диагностике, ошибкам в диагностической и лечебной тактике [3]. Наиболее частыми масками ОП являются «печеночная», «илеусная», «сердечно-сосудистая», «аппендикулярная», «перфоративная», «инфекционная». Важной особенностью «печеночной» маски является ее сходство с механической желтухой, которая также может сопровождать ОП, если он протекает как панкреонекроз билиарного генеза с холедохолитиазом, холангитом или если имеется желчная гипертензия вследствие сдавления терминального отдела холедоха увеличенной отечной головкой поджелудочной железы (ПЖ) [4]. Нередко причиной билиарного генеза панкреатита является дисфункция сфинктера Одди, спазм которого обусловлен микролитиазом или даже сладжем желчи в желчном пузыре. При атипичных формах течения ОП ультразвуковое исследование органов брюшной полости не всегда информативно. Зачастую оно помогает визуализировать только камни в желчном пузыре. При сомнении в диагнозе необходимо в ранние сроки после госпитализации пациента прибегать к выполнению таких высокотехнологичных исследований, как компьютерная или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости или диагностическая лапароскопия [3]. В литературных источниках рассматривается вопрос о проведении холецистэктомии в ранние сроки после

развития острого панкреатита билиарного генеза [5].

### **Случай из клинической практики**

Пациент Ш, 23 года, женщина, доставлена бригадой скорой медицинской помощи 4 апреля 2020 года в Гомельскую городскую клиническую больницу № 3, дежурное неврологическое отделение с жалобами на нестерпимые боли в грудном отделе позвоночника, не купирующиеся приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), усиливающиеся в положении на спине и левом боку, многократную рвоту — до 7 раз в сутки съеденной пищей, жажду.

Из анамнеза: эпизодическое появление болей в спине, преимущественно в поясничной области, стала отмечать в сентябре 2019 года, после родов. Боли беспокоили редко, появление их пациентка связывала с подъемом тяжестей, а именно детской коляски. В январе 2020 года появились резко очерченные во времени приступы болей в гипогастрии, продолжительностью в среднем 3 часа, схваткообразные, не связанные с физической нагрузкой, купируемые приемом НПВС. По прошествии нескольких недель локализация и характер боли изменились: они стали ощущаться в эпигастрии и носили опоясывающий характер, но спустя несколько дней снова локализовались в спине, но теперь уже в грудном отделе позвоночника. Пациентка неоднократно вызывала бригаду СМП, амбулаторно обращалась к неврологу. Эффекта от приема НПВС хватало на 3 часа, поэтому суточные дозы этих препаратов превышали максимально допустимые, также пациентка часто прибегала к введению препаратов в ночное время суток. При обследовании у невролога амбулаторно на рентгенографии позвоночника была обнаружена клиновидная деформация Т 10–11 грудных позвонков. По мнению пациентки, это могло быть последствием травмы после падения с качелей несколько лет назад. На выполненной компьютерной томографии был выявлен остеохондроз грудного отдела позвоночника на уровне Т 9–12, грыжа Шморля на уровне Т 7–Т 8. К лечению были добавлены миорелаксанты, витамины группы В, венотоники, позднее — антидепрессанты. В феврале характер болей вновь меняется: приступы становятся еще интенсивнее, с отчетливой вегетативной симптоматикой: пациентка во время приступа ощущает жар, чувство дурноты, страха смерти, затрудненное дыхание, боль локализуется

под левой молочной железой и парастернально слева, в форме серпа, имитируя кардиалгию. Пациентка во время приступа вызывает бригаду скорой медицинской помощи, которая исключает острую коронарную патологию, купирует боль введением простых анальгетиков, проводит беседу о вероятно психосоматическом происхождении боли. Со слов пациентки, после очередного приступа она заметила у себя легкую желтизну кожных покровов и слизистых, но не придавала этому значение. В феврале пациентка направляется на плановую госпитализацию в неврологическое отделение Гомельской городской клинической больницы № 4. Проводится лечение: пентоксифиллин, мелоксикам, цианкобаламин, анальгин, кеторолак парентерально, толперизон внутрь, местно — электрофорез с новокаином на грудной отдел позвоночника, отмечается положительная динамика на фоне лечения. За время пребывания в стационаре ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови на ферменты поджелудочной железы не проводится ввиду отсутствия классической клинической симптоматики панкреатита. По прошествии 6 дней после выписки симптомы возобновляются, появляется рвота съеденной пищей до 7 раз в сутки и диарея 4–6 раз в сутки. Приступы настолько интенсивны, что пациентка падает на пол и корчится от боли. Появление диспептических расстройств не оценивается пациенткой критически, так как рвота показалась ей довольно привычным явлением, сопровождающим ее весь первый триместр недавней беременности. Проблема с диареей была временно решена приемом лоперамида, эффекта от которого хватило на 3 дня, затем жидкий стул возобновился. Стереотипные приступы болей повторялись неоднократно в течение 3 недель на фоне продолжающейся рвоты, диареи и обезвоживания, практически отсутствовал эффект от приема НПВС. После очередного приступа произошла настоящая госпитализация.

Из анамнеза жизни пациентка отмечает простудные заболевания, однократно перенесенную 2-стороннюю пневмонию, аллергическую реакцию на цитрусовые в виде крапивницы, периодически — повышение артериального давления. Не курит, не употребляет алкоголь.

При объективном исследовании было выявлено: общее состояние при поступлении средней степени тяжести. Пациентка повышенного питания, вес — 95 кг, рост —

170 см, ИМТ — 32,8 кг/м<sup>2</sup>. Отмечается снижение тургора кожи, сухость кожных покровов и видимых слизистых, субиктеричность. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких — дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД — 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 130/90 мм рт. ст., ЧСС — 90 в минуту. Живот мягкий, чувствительный в эпигастрии. Периферических отеков нет. Диурез снижен. Стул — 6 раз в сутки, жидкий. Периферических отеков нет. Болезненность при пальпации паравертебрально в грудном отделе позвоночника.

Пациентка была осмотрена неврологом. Назначенное лечение по поводу вертеброгенной торакалгии — без эффекта, после многократных инъекций анальгетиков, спазмолитиков, НПВС сохранялся выраженный болевой синдром, отмечалась многократная рвота выпитой жидкостью. Вечером в день поступления пациентка осматривается хирургом, выполняется биохимический анализ крови и мочи на амилазу, компьютерная томография органов брюшной полости. После полученных результатов пациентка переводится в отделение реанимации и интенсивной терапии с диагнозом: «Острый панкреатит. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит».

Результаты лабораторных исследований при поступлении: амилаза мочи — 21000 Ед/л (норма — 0 ÷ 460 ед/л), альфа-амилаза крови — 3000 ед/л (норма — 28 ÷ 100 ед/л), билирубин общий — 108,0 мкмоль/л (норма — 8,55 ÷ 20,52), прямой — 51,6 мкмоль/л (норма — 2,14 ÷ 5,13), мочевины — 6,6 ммоль/л, общий белок — 81,0 г/л, АЛТ — 510 ЕД/л (норма — до 32), АСТ — 108 ЕД/л (норма — до 34), креатинин — 91 мкмоль/л (норма — 53 ÷ 97,2), холестерин — 6,8 ммоль/л (норма — 2,9 ÷ 5,2 ммоль/л), глюкоза крови — 3,9 ммоль/л (норма — 3,88 ÷ 6,10 ммоль/л), ОАК: эритроциты — 5,02·10<sup>9</sup>/л, гемоглобин — 138 г/л, тромбоциты — 256·10<sup>9</sup>/л, лейкоциты — 17,48·10<sup>9</sup>/л (лимфоциты — 9 %, палочки — 6 %, моноциты — 6 %, эозинофилы — 2 %, сегменты — 77 %), СОЭ — 33 мм/час.

ОАМ: цвет желтый, реакция кислая, удельный вес — 1014, белок — 0,06 г/л, сахар — отрицательный, лейкоциты — 3 ÷ 5 в поле зрения, эритроциты — 16 ÷ 20 в поле зрения.

Данные компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости при поступлении: печень обычных размеров, с ровными контурами. Внутреннее строение и плотность не изменены. Желчный пузырь уве-

личен с конкрементом до 5 мм. Внутривенные и внепеченочные желчные протоки не расширены (холедох до 7 мм). Поджелудочная железа обычных размеров, однородной плотности с нечеткими контурами. Вирсунгов проток расширен до 4 мм. Селезенка не увеличена, однородной структуры. Почки расположены обычно, не увеличены в размерах. Паренхима нормальной толщины и структуры. Лоханки и чашечки неизменной конфигурации. Мочеточники не расширены. Надпочечники обычных размеров и структуры. Единичные увеличенные мезентериальные лимфатические узлы. Инфильтрация парапанкреатической клетчатки. Заключение: острый панкреатит. ЖКБ.

Данные рентгенографии органов грудной клетки — без патологии. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости описывается картина жировой дистрофии печени, множественные конкременты, занимающие весь объем желчного пузыря, размерами до 5 ÷ 7 мм.

Протокол эндоскопического исследования пищевода, желудка и 12-перстной кишки: пищевод свободно проходим, слизистая чистая, розовая, эластичная. Кардия смыкается хорошо. Желудок средних размеров, хорошо расправляется воздухом, содержит небольшое количество жидкости, слизи с примесью желчи. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Складки нормотрофичны. Слизистая гиперемирована, отечна, больше — в антральном отделе, где имеются единичные равновеликие эрозии с налетом фибрина, эластичность хорошая. 12-перстная кишка свободно проходима, слизистая в проксимальных отделах умеренно гиперемирована, отечна, эластичная. Дистальные отделы без особенностей. Заключение: эрозивная гастропатия. Эритематозная дуоденопатия.

Данные эхокардиографии — без особенностей, незначительная регургитация на митральном, трикуспидальном клапанах.

В динамике через 5 дней повторно выполняется компьютерная томография органов брюшной полости, в сравнении с предыдущими данными — нарастает инфильтрация парапанкреатической клетчатки, отмечается выраженная инфильтрация сальниковой сумки, брыжейки тонкой кишки, параколитической клетчатки, малого и большого сальника. Через 9 дней повторяется ультразвуковое исследование органов брюшной полости, где инфильтрация сальниковой сумки уже не выявляется, сохраняется только инфильтрация парапанкреатической и параколитической клетчатки, ко-

торая спустя еще несколько дней на ультразвуковом исследовании не определяется.

Проведено лечение: наркотические анальгетики (промедол), прокинетики (метоклопрамид), антибактериальная терапия (цефтриаксон, метронидазол), спазмолитики (папаверин), дезинтоксикационная, регидратационная терапия (калий-поляризирующая смесь, раствор Рингера), ингибиторы протонной помпы (омепразол), синтетический аналог соматостатина (октреотид), также в связи с выраженным болевым синдромом пациентке эпидурально вводился ропивакаин.

Отмечалась быстрая положительная динамика на фоне проводимого лечения. На 4-й день полностью нормализовались уровни амилазы крови и мочи, уровень билирубина, сохранялось повышение аланинаминотрансферазы до 3 норм, которая также нормализовалась через неделю. Самочувствие пациентки постепенно улучшилось, боли значительно уменьшились на 5-й день госпитализации, спустя 10 дней анальгетики были отменены, болевой синдром не возобновлялся. К лечению были добавлены панкреатические ферменты. На 17-й день госпитализации пациентке выполнена холецистэктомия, послеоперационный период протекал без осложнений, на 3-й день после операции пациентка выписана из клиники в удовлетворительном состоянии.

### Заключение

Приведенный клинический случай показывает реальные трудности диагностики, с которыми сталкиваются практические врачи ввиду атипичного течения острого панкреатита. Локализация болей преимущественно в спине, которая обычно является лишь местом иррадиации болей при ОП, обусловила длительное наблюдение пациентки у неврологов, к тому же у пациентки имелись сопутствующие дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника. Однако изначально характер болей вероятно был обусловлен патологией поджелудочной железы билиарного генеза. Помочь в диагностическом поиске могли появившиеся у пациентки диспептические явления, но превалирование боли привело к недооценке данной симптоматики. Объективное наружное исследование живота также не помогло установить правильный диагноз, т.к. общеизвестно, что у ряда пациентов с ОП интенсивные боли наблюдаются при относительно мягком животе, а напряжение и синдром раздражения брюшины появляются по мере распространения выпота.

Наличие эрозивных поражений желудка, дуоденогастрального рефлюкса желчи также косвенно подтверждает роль дисфункции билиарного тракта в генезе заболевания. Однако, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны могут быть объяснимы также длительным приемом НПВС.

В стационаре диагноз был выставлен в первые сутки, отмечалась быстрая положительная динамика от проводимого лечения к 3–4-му дню, с последующим полным разрешением перипанкреатического инфильтрата, без образования псевдокист и развития гнойных осложнений. Ранняя холецистэктомия прошла без послеоперационных осложнений, ее выполнение у данной пациентки поможет избежать рецидивов заболевания в дальнейшем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Острый панкреатит. Сборник методических материалов «школы хирургии РОХ» редакция 1. Москва, РФ; 2015 94 с.
2. Гришин АВ. Неотложные состояния и клинические маски острого панкреатита: основные принципы диагностики и лечения. *Доказательная Гастроэнтерология*. 2013;(1):28-35.
3. Дарменов ОК, Оразбеков НИ, Дарменов ЕО, Оразбекова ГА. Клинические маски течения

острого панкреатита. *Вестник Каз НМУ*. 2016;(2):19-21.

4. Васильев ЮВ, Живаева НС. Желчнокаменная болезнь и билиарный панкреатит: патогенетические и клинические аспекты. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*. 2008;(7):9-17.
5. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010326>

#### REFERENCES

1. Ostryj pankreatit. Sbornik metodicheskikh materialov «shkoly hirurgii ROH» redakciya 1. Moskva, RF; 2015. 94 p. (in Russ.)
2. Grishin A.V. Neotlozhnye sostoyaniya i klinicheskie maski ostrogo pankreatita: osnovnye principy diagnostiki i lecheniya. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya*. 2013;1:28-35. (in Russ.)
3. Darmenov OK, Orazbekov NI, Darmenov EO., Orazbekova GA. Klinicheskie maski techeniya ostrogo pankreatita. *Vestnik Kaz NMU*. 2016;2:19-21. (in Russ.)
4. Vasil'ev YUV, Zhivaeva NS. Zhelchnokamennaya bolezni' i biliarnyj pankreatit: patogeneticheskie i klinicheskie aspekty. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2008;7: 9-17. (in Russ.)
5. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. doi:10.1002/14651858.cd010326.pub2.

Поступила 23.06.2020

Received 23.06.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Ярмоленко Ольга Альфредовна — старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: olgayarmolenka@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

Малаева Екатерина Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

Худяков Иван Александрович — главный врач ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»; <https://orcid.org/0000-0001-5535-9596>

Меньшакова Марина Николаевна — зам. главного врача по медицинской части ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»; <https://orcid.org/0000-0002-9223-7747>

Филитович Андрей Алексеевич — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3»; <https://orcid.org/0000-0001-6033-1432>

Дмитриенко Анатолий Анатольевич — зав. 1-м хирургическим отделением ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»; <https://orcid.org/0000-0002-8197-0361>

Кобрусева Лариса Аркадиевна — заведующий отделением гастроэнтерологии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»; <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

Мамченко Инна Леонидовна — ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

Призенцов Антон Александрович — доцент кафедры хирургических болезней №1 УО «Гомельский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-8173-4019>

#### Автор, ответственный за переписку:

Ярмоленко Ольга Альфредовна — e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

#### Information about authors:

Olga A. Yarmolenko — Senior lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the course of Endocrinology of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: olgayarmolenka@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1705-6548>

Ekaterina G. Malaeva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 1 with the course of Endocrinology of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

*Ivan A. Khudyakov* — Chief Medical Officer of Gomel City Clinical Hospital No. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5535-9596>

*Marina N. Menshakova* — Deputy Chief Medical Officer of Gomel City Clinical Hospital No. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9223-7747>

*Andrey A. Filitovich* — Head of the Intensive Care Ward of Gomel City Clinical Hospital No. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6033-1432>

*Anatoliy A. Dmitrienko* — Head of the 1-st Surgery Ward of Gomel City Clinical Hospital No. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8197-0361>

*Larisa A. Kobruseva* — Head of the Gastroenterology Ward of Gomel City Clinical Hospital No.3; <https://orcid.org/0000-0002-2223-8840>

*Inna L. Mamchenko* — Assistant lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the course of Endocrinology of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

*Anton A. Prizentsov* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Surgical Diseases No 1 with the course of Cardiovascular Surgery of the EI «Gomel State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-8173-4019>

**Corresponding author:**

Olga A. Yarmolenko — e-mail: [olgayarmolenka@mail.ru](mailto:olgayarmolenka@mail.ru)



УДК 616.728.3-002:575.117

**РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ НОРМАЛИЗОВАННОЙ ЭКСПРЕССИИ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГЕНОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТРОПАТИЯМИ КОЛЕННОГО СУСТАВА**© С. А. КОСТЮК<sup>1</sup>, О. С. ПОЛУЯН<sup>1</sup>, Т. В. РУДЕНКОВА<sup>1</sup>, А. Н. БЕНЬКО<sup>1</sup>,  
М. А. ГЕРАСИМЕНКО<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии», г. Минск, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ****Цель исследования:** разработать метод молекулярно-генетического анализа для определения уровней нормализованной экспрессии генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2* и *MMP-9* в биологическом материале пациентов с гонартрозом.**Материал и методы.** В качестве биологического материала для исследования использовали биоптаты хряща коленного сустава 10 пациентов с гонартрозом. Выделение нуклеиновых кислот из образцов биологического материала проводили с использованием реагента TRIzol. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора SuperScript III reverse transcriptase, dNTP и Ribonuclease inhibitor («Invitrogen», США).**Результаты.** С использованием программного обеспечения VectorNTI подобраны пары праймеров (forward и reverse) и TaqMan-зондов для генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2* и *MMP-9*, изучена возможность использования подобранных пар праймеров и зондов для выявления каждого из исследуемых генов. Сконструированы «in-house» тест-системы в формате мультиплекс для референсного и целевого генов.**Заключение.** Подтверждена высокая специфичность (100 %) выбранных наборов олигонуклеотидных праймеров с использованием онлайн приложения NCBI/Blast. Разработанный молекулярно-генетический метод может быть использован для определения уровней нормализованной экспрессии генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2* и *MMP-9* при артропатиях коленного сустава.**Ключевые слова:** коллаген, матриксная металлопротеиназа, экспрессия генов, нормализация, праймер, ПЦР.**Вклад авторов:** Костюк С.А., Полуян О.С., Руденкова Т.В., Бенько А.Н., Герасименко М.А.: концепция и дизайн исследования, взятие образцов биологического материала, подбор праймеров и зондов, оптимизация условий проведения ПЦР-анализа, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**Костюк СА, Полуян ОС, Руденкова ТВ, Бенько АН, Герасименко МА. Разработка метода определения уровней нормализованной экспрессии структурных и функциональных генов у пациентов с артропатиями коленного сустава. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):144–151**DEVELOPMENT OF A METHOD FOR DETERMINING THE LEVELS OF NORMALIZED EXPRESSION OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL GENES IN PATIENTS WITH KNEE JOINT ARTHROPATHY**© SVETLANA A. KOSTIUK<sup>1</sup>, OLGA S. POLUYAN<sup>1</sup>, TATYANA V. RUDENKOVA<sup>1</sup>,  
ALEXANDER N. BENKO<sup>1</sup>, MICHAEL A. GERASIMENKO<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus**ABSTRACT****Objective:** to develop a method of molecular genetic analysis for determining the normalized expression levels of *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, and *MMP-9* genes in the biological material of patients with gonarthrosis.**Material and methods.** The biopsy samples of knee joint cartilage of 10 patients with gonarthrosis were used as a biological material for the study. Nucleic acids were isolated from the samples of the biological material using TRIzol Reagent. Reverse transcription was performed using the SuperScript III reverse transcriptase kit, dNTP and Ribonuclease inhibitor (Invitrogen, USA).**Results.** The usage of VectorNTI software has made it possible to select pairs of primers (forward and reverse) and TaqMan probes for *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, and *MMP-9* genes, and to study the possibility of the use of the selected pairs of primers and probes for the purpose of identification of each of the studied genes. In-house test systems in the multiplex format have been designed for reference and target genes.**Conclusion.** High specificity (100 %) of the selected oligonucleotide primer sets was confirmed using the online application NCBI/Blast. The developed molecular genetic method can be applied to determine the normalized expression levels of *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, and *MMP-9* genes in knee joint arthropathy**Key words:** collagen, matrix metalloproteinase, gene expression, normalization, primer, PCR.

**Author contributions:** Kostiuk S.A., Poluyan O.S., Rudenkova T.V., Benko A.N., Gerasimenko M.A.: research concept and design, biological material sampling, primers and probes selection, PCR analysis conditions optimization, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Kostiuk SA, Poluyan OS, Rudenkova TV, Benko AN, Gerasimenko MA. Development of a method for determining the levels of normalized expression of structural and functional genes in patients with knee joint arthropathy. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):144–151. (In Russ.)

### Введение

Коллаген — основной структурный белок межклеточного матрикса, представленный главным образом в коже, костях, сухожилиях [1]. В различных типах тканей преобладают разные типы коллагена. В пластинчатой костной ткани — плоские и трубчатые кости скелета — коллагеновые волокна имеют строго ориентированное направление, создавая единую волокнистую структуру кости. Поперечно ориентированные коллагеновые волокна могут вплетаться в промежуточные слои между костными пластинками, благодаря чему достигается прочность костной ткани [1]. В сухожилиях коллаген образует плотные параллельные волокна, способные выдерживать большие механические нагрузки. В хрящах коллаген образует фибриллярную сеть, придающую ему прочность [1, 2, 3].

Низкое содержание коллагена в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ) хрящевой ткани является глобальной проблемой в ортопедической практике. ЭЦМ гиалинового хряща состоит в основном из коллагена II типа, а также гликозаминогликана [1]. Коллаген II типа является структурным компонентом костной ткани, испытывающей постоянную или периодическую механическую нагрузку; также данный коллаген участвует в образовании стромы паренхиматозных органов. Коллаген VI типа является короткоцепочечным белком и образует микрофибриллы, которые располагаются между крупными фибриллами интерстициальных коллагенов, и широко представлен в хрящевом матриксе. Микрофибриллы коллагена VI типа связываются со многими компонентами межклеточного матрикса (фибриллами интерстициальных коллагенов, гиалуриновой кислотой, протеогликанами) и участвуют в клеточной адгезии посредством присоединения к мембранным адгезивным молекулам [1, 2, 3].

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinase — MMP) — большая группа протеолитических ферментов, играющих главную роль во внеклеточном матриксном обмене вследствие их способности разрушать все компоненты внеклеточного матрикса [4]. Они вызывают деструкцию суставов за счет повреждения хряща и субхондральной кости, а также участвуют в формировании новых кровеносных сосудов, способствуя развитию ангиогенеза [1]. В норме действие MMP связано с различными процессами, такими как метаболизм соединительной ткани, овуляция, развитие скелета, заживление ран и т.д. [5].

Желатиназа-A (MMP-2) и -B (MMP-9) участвуют в суставном разрушении и формировании ангиогенеза, отвечая за распад желатина и мембранных коллагеназ. Данные MMP повреждают фибриллярные коллагены, основные мембранные компоненты и стромальные молекулы внеклеточного матрикса, участвуют в развитии эрозий суставов [4, 5]. MMP вырабатываются в ответ на действие провоспалительных цитокинов и находятся в избытке в воспаленном суставе, при этом дисрегуляция MMP проявляется при артропатиях различной этиологии [1, 5].

Дегградация суставного хряща — одна из ранних особенностей заболевания, связанных с увеличением активности протеолитических систем [6]. Дисрегуляция MMP проявляется при ревматоидном артрите, остеоартрозе и онкологических заболеваниях. При этом прогрессирующая деструкция внеклеточного матрикса, включающая суставной хрящ, кость, связки и сухожилия, является главной особенностью артрита, приводящей к стойкому нарушению функциональной способности пациента [1, 5, 6].

Ранняя диагностика является критическим вопросом для ортопедии: профили экспрессии генов в начальной стадии заболевания могут обеспечить важную информацию о пусковых механизмах патологического про-

цесса для разработки метода своевременной коррекции на доклиническом уровне.

### Цель исследования

Разработать метод молекулярно-генетического анализа для определения уровней нормализованной экспрессии генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2* и *MMP-9* в биологическом материале пациентов с гонартрозом.

### Материал и методы

Исследования проводились на базе Научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) (группа ПЦР-диагностики) Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО).

В качестве биологического материала для разработки метода использовались биоптаты хряща коленного сустава 10 пациентов с гонартрозом, находившихся на стационарном лечении в УЗ «Минская областная клиническая больница».

Выделение нуклеиновых кислот из образцов биологического материала проводили с использованием реагента TRIzol. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора SuperScript III reverse transcriptase, dNTP и Ribonuclease inhibitor («Invitrogen», США).

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования были подобраны пары праймеров (forward и reverse) и TaqMan-зондов для генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2* и *MMP-9* с использованием программного обеспечения VectorNTI.

Ген *COL2A1*:

f-GCTGGAGAAGAAGGCAAG; r-CAGGTTCAACATGGAC; p-FAM-TGCTGGTCTGCTGTCC-BHQ1.

Длина фрагмента — 391 п.о.

Ген *COL6A1*:

f-TCAGAAATAGTGATGTGTTTCGACGTT; r-AGCAACATGGATATG GTTCAGAAA; p-FAM-CCTTATGCCTAGCAACATGCCAATC-BHQ1.

Длина фрагмента — 98 п.о.

Ген *MMP-2*:

f-ATTCTGGAGATACAATGAGGTGAAG; r-GCACCTTGAAGA AGTAGCTG; p-FAM-TGCTGGTCTGCTGGTCCGTCCCTGC-BHQ1.

Длина фрагмента — 297 п.о.

Ген *MMP-9*:

f-CAAGGGCGTCGTGGTTCC; r-CCGTCTGGGTGTAGAGTC; p-FAM-CCTTATGCCTAGCAACAT-BHQ1.

Длина фрагмента — 253 п.о.

Для анализа возможности использования подобранных пар праймеров и зондов при определении экспрессии каждого из исследуемых генов проводили моноплексную ПЦР-РВ. Амплификацию для каждого гена проводили в 10 образцах, пробы ставили в дублях [7].

Состав амплификационной смеси был универсален для всех генов и различался только вносимыми парой праймеров и зондом: 19 мкл Platinum PCR SuperMix, 3 мкл смеси f-праймер — r-праймер — p-зонд (все компоненты данной смеси в концентрации 3,2 нмоль/мкл) и 3 мкл соответствующей кДНК (комплементарной ДНК).

На основании расчета температуры отжига пар праймеров была выбрана универсальная программа для амплификации исследуемых генов: 95 °C — 15 мин.; 50 циклов: 95 °C — 20 с, 58 °C — 20 с, 72 °C — 15 с; 1 цикл: 72 °C — 10 мин. при использовании термоциклера «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия). Детекцию проводили по каналу «Green», так как зонды для всех генов были мечены флуорофором FAM.

Значения пороговых циклов, полученные при выполнении моноплексной ПЦР-РВ (таблица 1), для всех исследуемых генов находились в пределах от 20,05 (для гена *COL2A1*) до 34,17 (для гена *MMP-9*).

Для оценки уровня амплификации неспецифических фрагментов ДНК дополнительно был проведен электрофоретический анализ полученных ампликонов. На электрофореграмме присутствовали четкие полосы на уровне детекции специфических фрагментов ДНК во всех анализируемых образцах [7].

После проведения электрофореза из геля извлекли фрагменты ДНК с использованием набора реагентов QIAquick Gel extraction kit («Qiagen», Германия) для проведения секвенирования с целью анализа нуклеотидной последовательности полученных фрагментов ДНК, для оценки аналитической специфичности разработанной методики [8].

Сиквентс-анализ проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 («Applied Biosystems», США) и forward-праймера для каждого гена. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием DyeEx 2.0 Spin kit («Qiagen», Германия) и последующему электрофоретическому анализу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 («Applied Biosystems», США) [7, 8].

Таблица 1 — Значения пороговых циклов для генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*, полученные при выполнении моноплексной ПЦР

Образец №		Значения пороговых циклов (Ct) для генов			
		<i>COL2A1</i>	<i>COL6A1</i>	<i>MMP-2</i>	<i>MMP-9</i>
1	1.1	29,24	26,65	27,11	29,32
	1.2	29,47	26,47	26,85	29,05
2	2.1	28,85	25,62	26,33	26,81
	2.2	28,33	25,87	26,02	26,52
3	3.1	20,05	24,31	30,21	31,22
	3.2	20,18	24,05	30,45	30,67
4	4.1	26,65	24,33	25,11	27,52
	4.2	26,71	24,76	24,68	27,14
5	5.1	27,14	29,63	31,14	28,92
	5.2	26,85	29,42	30,88	28,64
6	6.1	29,78	25,16	27,63	28,55
	6.2	29,06	24,82	27,14	28,01
7	7.1	24,52	23,55	26,54	27,66
	7.2	23,93	24,01	26,61	27,82
8	8.1	31,82	32,11	29,12	33,92
	8.2	31,03	31,64	28,77	34,17
9	9.1	30,13	31,03	32,64	33,36
	9.2	29,68	31,54	32,01	32,75
10	10.1	32,84	31,18	30,58	31,41
	10.2	32,55	30,78	30,42	31,02

Сиквенс-анализ проводили с использованием набора реагентов BigDye Terminator Cycle Sequencing kit v3.1 («Applied Biosystems», США) и forward-праймера для каждого гена. Отсеквенированные фрагменты ДНК подвергались очистке с использованием DyeEx 2.0 Spin kit («Qiagen», Германия) и последующему электрофоретическому анализу на генетическом анализаторе ABI Prism 310 («Applied Biosystems», США) [7, 8].

Полученные данные о нуклеотидной последовательности образцов сравнивали с зарегистрированными последовательностями анализируемых генов в online поисковой системе BLAST ([www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/bl2seq/bl2.html)) для идентификации принадлежности той или иной последовательности к определенному гену. Все анализируемые образцы имели 100 % гомологию с зарегистрированными в базе данных последовательностями, что свидетельство-

вало о 100 % специфичности разработанной методики [7, 8].

Таким образом, подобранные пары праймеров и зонды можно использовать для амплификации фрагментов, изучаемых генов.

По результатам анализа кривых амплификации были выбраны два образца (№ 3, 7) для проведения оценки эффективности ПЦР-РВ для генов *COL2A1* и *COL6A1*, а также 2 образца (№ 2, 4) — для генов *MMP-2* и *MMP-9*, так как значения пороговых циклов амплификации для указанных генов в данных образцах были самыми низкими.

Для оценки эффективности протекания ПЦР проводили амплификацию 10-кратных разведений образцов кДНК, с целью построения стандартной кривой. Концентрацию кДНК в неразведенном образце условно принимали за 100 и делали 2 разведения (10, 1). Амплификацию проб проводили в дублях (рисунок 1).

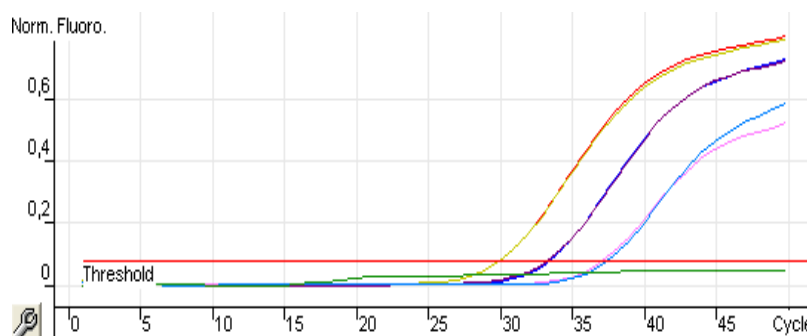
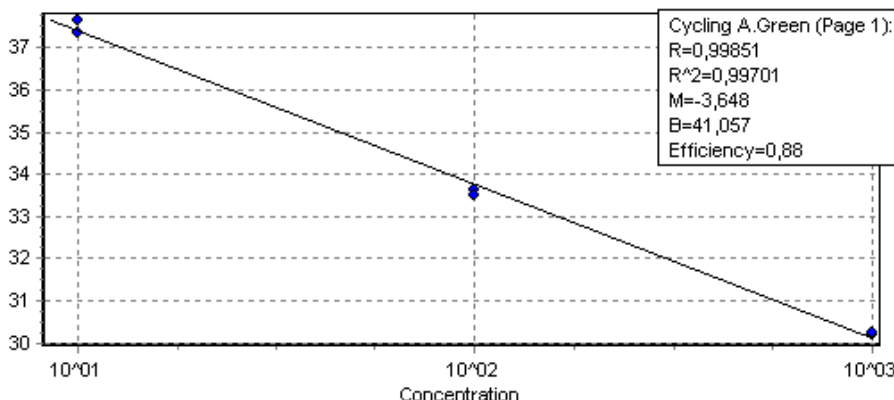


Рисунок 1 — Кривые флуоресценции для определения порогового цикла амплификации специфического фрагмента гена *COL6A1*

При анализе результатов амплификации проводили построение стандартной кривой корреляции между значениями

пороговых циклов Ct и log10 условной концентрации кДНК для изучаемых генов (рисунок 2).



**Рисунок 2 — Построение стандартной кривой корреляции между значениями пороговых циклов Ct и log10 условной концентрации кДНК для гена COL6A1**

Корреляция (R<sup>2</sup>) между значениями пороговых циклов Ct и log10 условной концентрации кДНК в образце составила от 0,994 до

0,999. Полученные значения эффективности ПЦР (таблица 2) находились в пределах от 1,56 (для гена COL2A1) до 1,71 (для гена MMP-2).

Таблица 2 — Значения пороговых циклов, эффективности и корреляции для генов COL2A1, COL6A1, MMP-2, MMP-9

Ген	№ образца	Значения пороговых циклов (Ct)						E	R <sup>2</sup>
		100		10		1			
		100.1	100.2	10.1	10.2	1.1	1.1		
COL2A1	3	20,46	20,69	23,51	23,88	27,42	27,67	1,61	0,997
	7	24,87	24,55	27,28	27,06	31,27	31,65	1,56	0,994
COL6A1	3	25,88	25,62	28,77	28,81	33,27	33,91	1,63	0,997
	7	25,15	25,61	28,45	28,76	31,98	32,46	1,57	0,995
MMP-2	2	30,01	30,08	33,74	33,69	37,12	37,35	1,71	0,999
	4	26,01	25,48	29,12	29,02	33,52	33,11	1,61	0,997
MMP-9	2	27,15	27,72	30,13	30,45	35,61	35,27	1,70	0,998
	4	28,24	28,14	31,34	31,05	36,27	36,02	1,61	0,996

Выбор референсного гена из числа house-keeping генов человека, таких как GAPDH, HGUS, β-актин, HPRT1 проводили исходя из рассчитанных значений коэффициента вариации (CV) по формуле 1 [7]:

$$CV = |1 - \frac{\text{рассчитанная концентрация ДНК}}{\text{известная концентрация ДНК}}| \times 100 \quad (1)$$

Количественное определение house-keeping генов проводили в тех же образцах, в которых оценивали амплификацию исследуемых таргетных генов, для оценки концентрации применяли плазмидный стандарт. Амплификацию всех проб проводили в дублях, для расчета коэффициента вариации использовали средние значения концентраций.

В качестве референсного был выбран ген HPRT1 (hypoxanthine phosphoribosyl-

transferase human 1), так как именно для него было установлено самое низкое значение коэффициента вариации — 5,8 %. Для генов HGUS, GAPDH, β-актин рассчитанные значения коэффициентов вариации находились на уровне 12,7, 10,4 и 13,3 % соответственно.

Для амплификации гена HPRT1 использовали: f-AGCGGTAACCATGCGTAT TT; r-SACATGTGAATTTCCGGCTTG; p-ROX-GAAGGA ACTAGGGAAAAGGCA-BHQ2.

В ходе оценки эффективности протекания реакции амплификации для выбранного референсного гена HPRT1 было установлено, что при использовании подобранных пар праймеров, зонда, состава реакционной смеси и условий амплификации (которые были использованы и для таргетных генов) рассчитанное значение

эффективности протекания реакции составило 1,67. Сравнение эффективностей протекания реакции для референсного гена *HPRT1* и исследуемых генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9* позволило сделать вывод о возможности проведения мультиплексной ПЦР для одновременной амплификации целевого и референсного генов в одной пробирке.

В ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ в одной пробирке одновременно амплифицировали один из исследуемых генов (*COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*) и референсный ген *HPRT1*. Детекцию целевых генов проводили по каналу «Green», так как зонды для данных генов были мечены флуорофором FAM, а детекцию гена *HPRT1* проводили по каналу «Orange», так как зонд для него был мечен флуорофором ROX.

В пробирки для амплификации вносили: 19 мкл Platinum PCR SuperMix, 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для одного из целевых генов (*COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*), 1,5 мкл смеси эквивалентных концентраций праймеров и зонда для гена *HPRT1* и 3 мкл ДНК (комплементарной ДНК).

Для выбора оптимального режима амплификации для каждого из исследуемых генов при проведении мультиплексной ПЦР были опробованы 4 режима (таблица 3) с учетом оптимальной температуры отжига праймеров и одновременной амплификации двух генов в одной пробирке. Амплификацию проводили с использованием термоциклера «Rotor-Gene-6000» («Corbett research», Австралия).

Таблица 3 — Программы амплификации для генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*

Режим №	Программа амплификации
1	1 цикл: 95 °C — 15 мин.; 50 циклов: 95 °C — 20 с, 58 °C — 20 с, 72 °C — 15 с; 1 цикл: 72 °C — 10 мин.
2	1 цикл: 95 °C — 10 мин.; 45 циклов: 95 °C — 20 с, 58 °C — 20 с, 72 °C — 15 с; 1 цикл: 72 °C — 10 мин.
3	1 цикл: 94 °C — 10 мин.; 45 циклов: 94 °C — 20 с, 58 °C — 20 с, 72 °C — 20 с; 1 цикл: 72 °C — 10 мин.
4	1 цикл: 94 °C — 15 мин.; 50 циклов: 94 °C — 20 с, 58 °C — 20 с, 72 °C — 20 с; 1 цикл: 72 °C — 10 мин.

Наилучший результат амплификации для генов *COL2A1* и *COL6A1* и *HPRT1* был достигнут при использовании режима 1, для генов *MMP-2* и *MMP-9* и *HPRT1* — режима 3. Значения пороговых циклов для целевых генов находились в пределах от

21,63 до 35,49, для референсного гена *HPRT1* — от 19,43 до 31,24.

Для апробации разработанного метода расчет уровней нормализованной экспрессии (УНЭ) целевых генов (таблица 4) осуществляли по формуле 2 [7]:

$$\% \text{ уровня экспрессии} = 2^{-(Ct \text{ интересующего гена} - Ct \text{ гена } HPRT1)} \times 100 \% \quad (2)$$

Таблица 4 — Значения пороговых циклов и УНЭ для целевых генов

Ген	Значения пороговых циклов (Ct) для образцов									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>COL2A1</b>	29,24	28,85	21,63	26,65	27,14	29,78	23,93	31,82	30,13	32,84
<i>HPRT1</i>	24,15	26,72	22,13	24,81	25,16	23,41	19,42	26,64	27,11	24,57
% УНЭ	2,94	22,85	141,42	27,93	25,35	1,21	4,39	2,76	12,33	0,32
<b>COL6A1</b>	26,65	25,62	24,31	24,33	29,63	25,16	29,01	32,11	31,03	31,18
<i>HPRT1</i>	24,42	26,16	22,52	24,71	25,03	23,96	19,87	26,55	27,42	24,66
% УНЭ	21,32	145,40	28,92	130,13	4,12	43,53	0,18	2,12	8,19	1,09
<b>MMP-2</b>	27,11	26,33	30,21	25,11	31,14	27,63	26,61	29,12	32,64	30,58
<i>HPRT1</i>	24,51	26,17	22,27	24,17	25,32	23,78	19,81	26,39	27,42	24,75
% УНЭ	16,49	89,50	0,41	52,12	1,77	6,93	0,90	15,07	2,68	1,76
<b>MMP-9</b>	29,32	26,81	31,22	28,92	27,52	28,55	27,82	35,49	33,36	31,41
<i>HPRT1</i>	24,13	26,24	22,37	24,09	25,41	23,65	19,75	26,27	27,33	24,63
% УНЭ	2,74	67,36	0,22	3,52	23,16	3,35	0,37	0,17	1,53	0,91

Анализ результатов, полученных в ходе оптимизации мультиплексной ПЦР-РВ, позволил сделать вывод, что разработанный метод можно использовать для одновременной амплификации одного из целевых генов (*COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*) и референсного гена *HPRT1*. Полученные с использованием разработанного метода данные можно использовать для расчета процента уровня нормализованной экспрессии генов *COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*. Рассчитанные значения процента уровня нормализованной экспрессии генов находились в пределах от 0,17 до 145,40 %.

### Заключение

Анализ результатов, полученных в ходе разработки, оптимизации и валидации, позволил сделать вывод, что разработанный метод, основанный на использовании мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, специфических пар праймеров и зондов, можно использовать для одновременной амплификации одного из целевых генов (*COL2A1*, *COL6A1*, *MMP-2*, *MMP-9*) и референсного гена *HPRT1* при определении уровней нормализованной экспрессии данных генов в биоптатах (хрящевой ткани) пациентов с артропатией коленного сустава.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Северин ЕС. Биохимия. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 768 с.
2. Murdoch AD, Hardingham TE, Eyre, DR, Fernandes RJ The development of a mature collagen network in cartilage from human bone marrow stem cells in Transwell culture. *Matrix Biol.* 2016;50:16-26.
3. Bastiaansen-Jenniskens YM, Koevoet W, de Bart A.C.W, van der Linden JC, Zuurmond AM, Weinans H. Contribution of collagen network features to functional properties of engineered cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;359:16.
4. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник Новых Медицинских Технологий.* 2011;2:86-89.
5. Hernandez-Guillamon M, Martinez-Saez E, Delgado P. MMP-2/MMP-9 plasma level and brain expression in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Brain Pathol.* 2012;22(2):133-41.

6. Naderi M, Younesi MR, Dorgalaleh A. Association between expression of MMP-2 and MMP-9 genes and pathogenesis of intracranial hemorrhage in severe coagulation factor XIII deficiency. *Hematology.* 2015;20(8):487-92.
7. Костюк СА, Руденкова ТВ, Демидчик ЮЕ, Третьяк ИЮ. Разработка методики определения уровня экспрессии некоторых генов семейств ABC и GST в образцах из парафин-фиксированных срезов опухолевой ткани молочной железы. *Медицинские Новости.* 2014;12:55-58.
8. Костюк СА, Руденкова ТВ, Шиманская ИГ, Клименкова НВ, Полуян ОС, Глинкина ТВ Метод определения уровней экспрессии генов, обеспечивающих синтез коллагена и эластина, в биоптатах кожи пациентов с хроническими дерматозами, сопровождающимися атрофией кожи. *Дерматовенерология. Косметология.* 2017;2:179-87.

### REFERENCES

1. Severin ES. Biohimiya. Moskva, RF: GEOTAR-Media, 2009. 768 p. (in Russ.)
2. Murdoch, AD, Hardingham, TE, Eyre, DR, Fernandes, RJ. The development of a mature collagen network in cartilage from human bone marrow stem cells in Transwell culture. *Matrix Biol.* 2016;16:50.
3. Bastiaansen-Jenniskens, YM, Koevoet, W, de Bart, ACW, van der Linden, JC, Zuurmond, AM, Weinans, H. Contribution of collagen network features to functional properties of engineered cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;359:16.
4. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matriksnyye metalloproteinazy, ikh rol v fiziologicheskikh i patologicheskikh protsessakh (obzor). *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy.* 2011;T. XVIII;2:86-89. (in Russ.).
5. Hernandez-Guillamon M, Martinez-Saez E, Delgado P. MMP-2/MMP-9 plasma level and brain expression in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Brain Pathol.* 2012;22(2):133-41.
6. Naderi M, Younesi MR, Dorgalaleh A. Association between expression of MMP-2 and MMP-9 genes and pathogenesis of intracranial hemorrhage in severe coagulation factor XIII deficiency. *Hematology.* 2015;20(8):487-92.
7. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Demidchik YuE, Tretiak IYu. Razrabotka metodiki opredeleniya urovney ekspressii nekotorykh genov semeystv ABC i GST v obraztsakh iz parafin-fiksirovannykh srezov opukhlevoy tkani molochnoy zhelezy. *Meditsinskiye Novosti.* 2014;12:55-8. (in Russ.)
8. Kostyuk SA, Rudenkova TV, Shimanskaya IG, Klimenkova NV, Poluyan OS, Glinkina TV. Metod opredeleniya urovney ekspressii genov, obespechivayushchikh sintez kollagena i elastina, v bioptatakh kozhi patsiyentov s khronicheskimi dermatozami, soprovodzhdayushchimisya atrofiyey kozhi. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya.* 2017;2:179-87. (in Russ.)

Поступила 11.03.2020

Received 11.03.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

### Сведения об авторах:

Костюк Светлана Андреевна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: s.kostiuk@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>

*Полуян Ольга Сергеевна* — к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>

*Руденкова Татьяна Владимировна* — к.б.н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательской лаборатории ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; <https://orcid.org/0000-0002-8917-6816>

*Бенько Александр Николаевич* — к.м.н., доцент кафедры травматологии и ортопедии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

*Герасименко Михаил Александрович* — д.м.н., профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии».

**Автор, ответственный за переписку:**

Костюк Светлана Андреевна — e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)

**Information about authors:**

*Svetlana A. Kostiuk* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3252-2626>

*Olga S. Poluyan* — Leading researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; <https://orcid.org/0000-0001-7130-2776>

*Tatyana V. Rudenkova* — Candidate of Biological Sciences, Leading researcher at the Science-Research Laboratory of Belarusian Medical Academy for Postgraduate Education; <https://orcid.org/0000-0002-8917-6816>

*Alexander N. Benko* — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at Traumatology and Orthopedics Department of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

*Michael A. Gerasimenko* — Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics.

**Corresponding author:**

Svetlana A. Kostiuk — e-mail: [s.kostiuk@mail.ru](mailto:s.kostiuk@mail.ru)



**УДК [618.3-074:577.112.3]:[618.33-007:575.116]  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ  
РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПЛОДА НА ОСНОВАНИИ  
ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЕЙ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ  
АЗОТ-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ В ПЛАЗМЕ КРОВИ  
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**© А. Н. КЕДА<sup>1</sup>, А. В. НАУМОВ<sup>2</sup>, В. Ю. СМИРНОВ<sup>2</sup><sup>1</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», г. Гродно, Республика Беларусь**РЕЗЮМЕ**

**Цель:** определить возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании изучения уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин с наличием патологических состояний, требующих искусственного прерывания беременности.

**Материалы и методы.** Исследовано содержание свободных аминокислот и их азот-содержащих производных у 104 беременных женщин с врожденными пороками развития и хромосомными нарушениями у плода в сроках 13–22 недели (группа I) и 25 женщин с физиологически протекающей беременностью (группа II). Уровень аминокислот определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты.** Установлено, что уровни 14 из 26 исследованных аминокислот в плазме крови у беременных группы I были статистически значимо выше, по сравнению с уровнями у женщин группы II. С помощью ROC-анализа определены шесть аминокислот (глицин, α-аминомасляная кислота, гидроксизин, глутаминовая кислота, цитруллин, серин) и их пороговые значения, которые позволяют с высокой точностью (85,3 %) прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода. Разработана прогностическая модель, позволяющая определять высокую вероятность врожденных аномалий у плода на основании определения концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина в плазме крови беременной.

**Заключение.** Исследование уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме беременных женщин в сроке 13–22 недели может быть использовано для пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, а также в качестве дополнительного критерия при принятии решения о необходимости искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода.

**Ключевые слова:** свободные аминокислоты, беременность, врожденные пороки развития, хромосомные нарушения, плод.

**Вклад авторов:** Кеда А.Н., Наумов А.В., Смирнов В.Ю.: подбор клинических групп, проведение забора материала для исследования, статистическая обработка данных и определение пороговых диагностических значений, определение аминокислот в плазме крови, проведение статистической обработки и разработка прогностической модели.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования:** исследование проведено без спонсорской поддержки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:**

Кеда АН, Наумов АВ, Смирнов ВЮ. Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;65(3):152–158

**POSSIBILITIES FOR PREDICTION OF CONGENITAL FETAL  
MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL ABNORMALITIES BASED  
ON THE DETERMINATION OF THE LEVELS OF FREE AMINO ACIDS  
AND THEIR NITROGEN-CONTAINING DERIVATIVES IN BLOOD  
PLASMA OF PREGNANT WOMEN**© LYUDMILA N. KEDA<sup>1</sup>, ALEKSANDR V. NAUMOV<sup>2</sup>, VITALY YU. SMIRNOV<sup>2</sup><sup>1</sup>Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus**ABSTRACT**

**Objective:** to determine the possibilities for prediction and diagnosis of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities on the basis of the study of the levels of amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women with pathological conditions requiring artificial termination of pregnancy.

**Material and methods.** The content of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives was studied in 104 pregnant women having congenital malformations and chromosomal abnormalities in their fetuses at 13–

22 weeks' gestation (group I) and 25 women with physiological pregnancy (group II). The amino acid level was determined by the high-performance liquid chromatography method.

**Results.** The levels of 14 out of the 26 studied amino acids in the blood plasma of the pregnant women of group I were statistically higher than those of the women in group II. ROC analysis was used to determine six amino acids (glycine,  $\alpha$ -aminobutyric acid, hydroxylysine, glutamic acid, citrulline, serine) and their threshold values which with high accuracy (85.3 %) allow of predicting congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities. A prognostic model making it possible to determine high probability of congenital fetal anomalies based on the determination of the concentration of 5-hydroxytryptophan, glycine, asparagine, and serine in blood plasma of pregnant women has been developed.

**Conclusion.** The study of the levels of amino acids and their nitrogen-containing derivatives in plasma of pregnant women at 13-22 weeks' gestation can be used for prenatal diagnosis of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities, as well as used as an additional criterion for making the decision on the necessity for artificial termination of pregnancy upon fetal medical indications.

**Key words:** free amino acids, pregnancy, congenital malformations, chromosomal abnormalities, fetus.

**Author contributions:** Keda L.N., Naumov A.V., Smirnov V.Yu. selection of clinical groups, sampling of material for research, statistical processing of data and determination of threshold diagnostic values, detection of amino acids in blood plasma, statistical analysis and development of a prognostic model.

**Conflict of interests:** authors declare no conflict of interest.

**Funding:** study conducted without sponsorship.

#### FOR CITATION:

Keda LN, Naumov AV, Smirnov VYu. Possibilities for prediction of congenital fetal malformations and chromosomal abnormalities based on the determination of the levels of free amino acids and their nitrogen-containing derivatives in blood plasma of pregnant women. *Problems of Health and Ecology = Problemy Zdorov'ya i Ekologii* 2020;65(3):152-158. (In Russ.)

## Введение

Пренатальная диагностика врождённых пороков развития и хромосомных нарушений у плода является исключительно важной составляющей дородового наблюдения, позволяя предотвратить рождение детей с тяжёлыми, некорректируемыми пороками развития, с социально значимыми, смертельными генными и хромосомными заболеваниями, играет важную роль в снижении детской заболеваемости, инвалидизации и смертности [1, 2]. Система организации пренатального скрининга и внедрение современных технологий пренатальной диагностики, позволяющих выявлять на ранних этапах гестации наличие врождённых пороков развития и хромосомных нарушений у плода, являются наиболее действенной мерой предупреждения рождения детей с врождёнными аномалиями, несовместимыми с жизнью. Поздняя манифестация определенных патологических состояний, наличие врождённых пороков развития плода, сложных для диагностики, и отсутствие снижения частоты врождённых аномалий обуславливают поиск новых методов диагностики, профилактики и выявления факторов риска врождённых пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

Перинатальный период развития занимает важное место в онтогенезе и связан с глубокими биохимическими преобразованиями в системе «мать-плацента-плод» [3, 16]. Важную роль в биохимических

процессах организма человека занимают аминокислоты [4–6, 15]. Возрастание роли аминокислот при беременности связано с повышенной потребностью белка для обеспечения материнских тканей и роста плода, необходимостью поддержания доступности глюкозы — основного топлива для растущего плода [14], а также участием их в регуляторно-метаболических процессах, направленных на обеспечение роста и нормальных физиологических функций плода [13]. Содержание аминокислот в сыворотке крови матери изменяется при развитии осложнений беременности, характер изменений определяется патологией [7–9], поэтому исследование метаболического профиля биологических жидкостей и выявление его особенностей у беременных женщин, имеющих нарушения гестационного процесса, является важным для разработки новых эффективных подходов к раннему прогнозированию осложнений и более глубокому пониманию их патогенеза [9].

Однако данные о содержании свободных АК и их производных у беременных противоречивы и изучены недостаточно. Представляется целесообразным изучить аминокислотный статус плазмы беременных женщин с патологическими состояниями плода, требующими искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода, с целью установления их диагностической роли в выявлении врождённых пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

### Цель исследования

Определить возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании изучения уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин с наличием патологических состояний, требующих искусственного прерывания беременности.

### Материал и методы

Для реализации поставленной цели нами обследованы 104 беременные женщины в сроках 13–22 недели, находящиеся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» по поводу искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода (группа I) и 25 беременных женщин в сроках 13–22 недели, состоящих на учете в женской консультации № 2 г. Гродно, с физиологически протекающей беременностью (группа II — контрольная).

Показаниями для искусственного прерывания беременности у женщин группы I были диагностированные пренатально у 20,2 % женщин множественные врожденные пороки развития плода, у 29,8 % — врожденные пороки развития (ВПР) центральной нервной системы, у 9,6 % — ВПР сердечно-сосудистой системы, у 1,9 % — ВПР органов грудной клетки, у 2,9 % — ВПР желудочно-кишечного тракта, ВПР мочеполовой системы — у 4,8 %, ВПР скелетно-мышечной системы — у 7,7 % женщин, у 23,1 % — хромосомные аномалии.

Кровь для исследования аминокислот и их производных у пациентов группы I забиралась до искусственного прерывания беременности. Определение уровня свободных аминокислот и их производных в плазме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC — high-performance liquid chromatography) на хроматографической системе Agilent 1100.

Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи компьютерного пакета программ «Statistica», 10.0 с использованием методов непараметрической статистики. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ . Для определения прогностических значений АК использовался ROC-анализ, для оценки эффективности — метод построения ROC-кривой [10].

### Результаты и обсуждение

Пул свободных аминокислот плазмы крови является одной из интегральных характеристик состояния метаболизма, его формирование отражает всю совокупность анаболических и катаболических процессов в организме [5]. Если концентрация аминокислот в плазме падает ниже нормальных уровней, необходимые аминокислоты переносятся из клеток для пополнения их в плазме с целью поддержания их концентрации на достаточно постоянной величине [12].

В проведенном нами исследовании было выявлено, что уровни АК в плазме крови у беременных с врожденными пороками и хромосомными нарушениями плода (группа I) имеют общую направленность к повышению по сравнению с нормальной беременностью, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение уровня суммарного пула АК на 15 % ( $p < 0,001$ ), на 12,3 % ( $p = 0,003$ ) — незаменимых АК, на 14,6 % ( $p < 0,001$ ) — заменимых АК, а также статистически значимо более высокие уровни 14 из 26 включенных в исследование АК и их азот-содержащих производных: тирозина, триптофана, глутаминовой кислоты, аспарагина, серина, глицина, цитруллина, аланина,  $\alpha$ -аминомасляной кислоты, метионина, изолейцина, лейцина, лизина и орнитина — по сравнению с показателями у женщин контрольной группы (таблица 1). При этом у беременных с патологическими состояниями плода ниже, чем в группе контроля, был уровень только одной АК — гидроксизина — в 5,4 раза ( $p < 0,001$ ).

С помощью ROC-анализа нами определены пороговые значения АК для прогнозирования ВПР и хромосомных нарушений у плода. Выделено шесть АК, у которых при проведении ROC-анализа значение площади под ROC-кривой (AUC) было более 0,8: глицин (Gly),  $\alpha$ -аминомасляная кислота ( $\alpha$ -ABA), гидроксизин (HLys), глутаминовая кислота (Glu), цитруллин (Ctr), серин (Ser) (таблица 2).

Если уровень 3 любых из 6 приведенных АК соответствует диагностическому порогу, можно прогнозировать наличие ВПР или хромосомных нарушений у плода. Чувствительность составляет 82,7 %, специфичность — 96,0 %, точность диагностического теста — 85,3 %, прогностическая ценность положительного результата теста — 98,9 %, прогностическая ценность отрицательного результата теста — 57,1 %, отношение правдоподобий для «позитивов» LR+ — 20,67, отношение правдоподобий для «негативов» LR- — 0,18, AUC (95 % ДИ) 0,94 (0,90–0,98),  $p < 0,001$ .

Таблица 1 — Содержание аминокислот и их производных в плазме крови женщин исследуемых групп, мкмоль/л (Ме (25; 75 %))

Показатели	Группа I, n = 1 04	Группа II, n = 25	Статистическая значимость результатов
Тирозин (Tyr)	41,6 (35,3; 48,9)	36,8 (27,6; 38,4)	$U_{(1-II)} = 759, p = 0,002^*$
Триптофан (Trp)	88,0 (68,0; 105,6)	75,1 (65,9; 84,8)	$U_{(1-II)} = 850, p = 0,009^*$
Аспаргат (Asp)	76,8 (48,1; 108,3)	71,3 (65,3; 113,8)	$U_{(1-II)} = 1159, p = 0,403$
Глутаминовая кислота (Glu)	304,6 (237,7; 361,0)	203,4 (188,2; 232,1)	$U_{(1-II)} = 424, p < 0,001^*$
Аспарагин (Asn)	109,9 (82,0; 127,7)	84,7 (73,5; 92,6)	$U_{(1-II)} = 662, p < 0,001^*$
Серин (Ser)	149,8 (123,1; 181,6)	118,5 (102,9; 121,6)	$U_{(1-II)} = 506, p < 0,001^*$
Глутамин (Gln)	156,1 (96,9; 260,2)	198,6 (163,6; 247,6)	$U_{(1-II)} = 1018, p = 0,093$
Гистидин (His)	166,6 (120,6; 232,7)	148,9 (121,5; 173,8)	$U_{(1-II)} = 1032, p = 0,111$
Глицин (Gly)	207,5 (171,7; 263,8)	124,7 (107,4; 164,9)	$U_{(1-II)} = 365, p < 0,001^*$
Треонин (Thr)	408,3 (293,4; 479,8)	396,7 (305,1; 452,9)	$U_{(1-II)} = 1235, p = 0,701$
Цитруллин (Citr)	22,3 (16,9; 32,1)	13,6 (11,9; 14,8)	$U_{(1-II)} = 428, p < 0,001^*$
Аргинин (Arg)	199,2 (142,6; 225,1)	190,9 (182,2; 201,4)	$U_{(1-II)} = 1128, p = 0,307$
$\beta$ -аланин ( $\beta$ Ala)	4,8 (2,7; 7,9)	4,9 (4,0; 26,0)	$U_{(1-II)} = 1025, p = 0,130$
Аланин (Ala)	520,7 (413,9; 683,2)	436,4 (395,5; 505,5)	$U_{(1-II)} = 818, p = 0,004^*$
Таурин (Tau)	185,3 (145,8; 222,0)	192,4 (141,8; 217,8)	$U_{(1-II)} = 1254, p = 0,786$
$\alpha$ -аминомасляная кислота ( $\alpha$ АВА)	27,2 (21,7; 42,7)	14,4 (12,6; 21,5)	$U_{(1-II)} = 387, p < 0,001^*$
Этаноламин (EA)	12,7 (9,6; 16,7)	11,2 (8,9; 15,3)	$U_{(1-II)} = 1084, p = 0,199$
Валин (Val)	316,8 (263,8; 382,1)	288,5 (242,0; 321,0)	$U_{(1-II)} = 1010, p = 0,085$
Метионин (Met)	31,5 (27,4; 38,1)	25,7 (23,0; 30,2)	$U_{(1-II)} = 716, p = 0,001^*$
Цистатионин (Ctn)	9,0 (6,2; 12,0)	11,3 (6,1; 14,2)	$U_{(1-II)} = 998, p = 0,222$
Фенилаланин (Phe)	83,5 (69,4; 95,9)	75,0 (67,9; 83,1)	$U_{(1-II)} = 985, p = 0,061$
Изолейцин (Ile)	91,8 (76,6; 112,4)	78,6 (70,7; 88,7)	$U_{(1-II)} = 838, p = 0,006^*$
Гидроксилизин (HLys)	5,1 (3,5; 7,3)	27,4 (16,3; 79,3)	$U_{(1-II)} = 402, p < 0,001^*$
Лейцин (Leu)	141,0 (117,2; 167,5)	116,3 (105,8; 130,3)	$U_{(1-II)} = 690, p < 0,001^*$
Орнитин (Orn)	70,8 (54,4; 89,3)	43,7 (23,0; 77,0)	$U_{(1-II)} = 723, p = 0,001^*$
Лизин (Lys)	251,4 (197,4; 289,2)	166,9 (101,3; 231,7)	$U_{(1-II)} = 636, p < 0,001^*$
Суммарный пул АК	3780,4 (3329,0; 4163,5)	3214,3 (2912,8; 3474,6)	$U_{(1-II)} = 613, p < 0,001^*$
ПУЛ Заменяемых АК	2321,3 (2095,3; 2623,2)	2006,4 (1760,0; 2188,9)	$U_{(1-II)} = 603, p < 0,001^*$
ПУЛ Незаменяемых АК	1400,7 (1172,6; 1648,1)	1228,8 (1123,0; 1349,4)	$U_{(1-II)} = 801, p = 0,003^*$

\* — статистически значимые различия между группами

Таблица 2 — Данные прогностически значимых аминокислот

Показатель	AUC	95 % ДИ AUC	P-значение	Диагностический порог	Чувствительность/ специфичность
Глицин (Gly)	0,85	0,78–0,92	< 0,001	165,7 мкмоль/л и более	78,8 % / 78,3 %
$\alpha$ -аминомасляная кислота $\alpha$ АВА	0,85	0,78–0,92	< 0,001	23,97 мкмоль/л и более	71,2% / 88,0%
Гидроксилизин (HLys)	0,85	0,77–0,92	< 0,001	11,07 мкмоль/л и менее	85,6 % / 76,0 %
Глутаминовая кислота (Glu)	0,84	0,76–0,91	< 0,001	274,47 мкмоль/л и более	64,4 % / 96,0 %
Цитруллин (Citr)	0,84	0,76–0,91	< 0,001	16,97 мкмоль/л и более	76,0 % / 88,0 %
Серин (Ser)	0,81	0,72–0,89	< 0,001	138,27 мкмоль/л и более	66,3 % / 96,0 %

Нами предложена прогностическая модель, основанная на том, что в плазме крови беременной в сроке 13–22 недели определяют концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина, рассчитывают значение прогностической функции Z по формуле:

$$Z = - 132,5 \times 5НТР + 0,019 \times Gly + 0,05 \times Asn - 0,037 \times Ser ,$$

где 5НТР — концентрация 5-гидрокситриптофана, мкмоль/л, Gly — концентрация глицина, мкмоль/л, Asn — концентрация аспарагина, мкмоль/л, Ser — концентрация

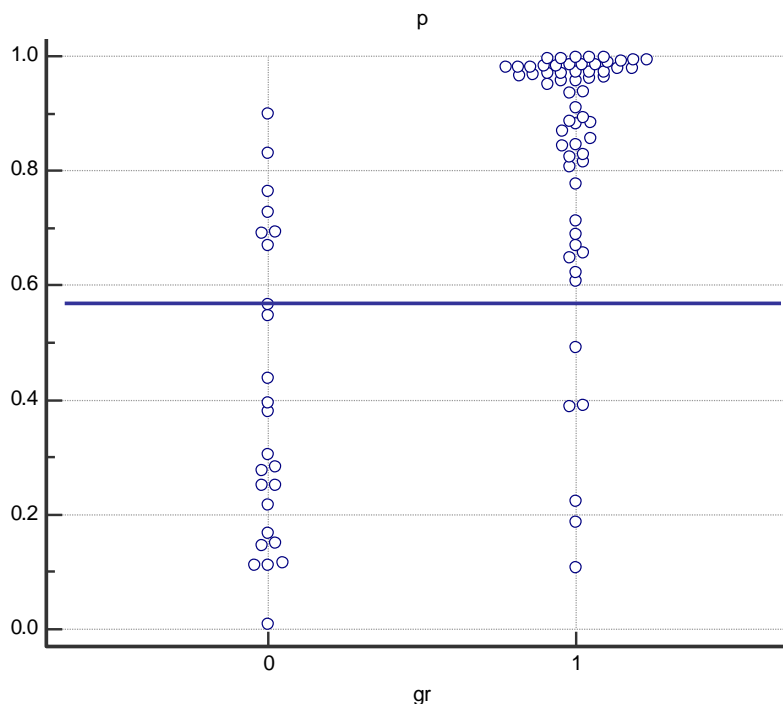
серина, мкмоль/л, и при значении Z, равном 0,26 или более, прогнозируется высокая вероятность врожденных аномалий у плода [11]. Исследование проводят однократно.

Данная прогностическая модель разработана на основании выполнения нескольких условий: минимальности значения AIC (информационного критерия Акаике), достоверности регрессионных коэффициентов, значения коэффициента детерминации > 50 %, воспроизводимости результатов при перестановочных тестах.

Для выбранной нами модели проведен ROC-анализ, выполнен расчет оптимальной точки разделения  $P \geq 0,565$  и соответственно  $Z = \ln(p/(1-p)) \geq 0,264$ , для которой рассчитаны основные характеристики диагностического теста: чувствительность — 90 %, специфичность — 72 %, прогностическая ценность положительного результа-

та (PPV) — 88,5 %, прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) — 75 %. Построена ROC характеристическая кривая и рассчитана площадь под ней, равная 0,898, 95 % ДИ = 0,833; 0,963 (95 % доверительный интервал AUC высчитывался по методу DeLong). Высокое значение AUC — 0,898 обеспечивает хорошее качество модели и таким образом значение Z может служить прогностическим индексом.

Для доказательства заявленного способа диагностики проведены исследования уровней АК у 60 пациенток группы I до искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода и 25 пациенток группы II. Распределение пациенток обеих групп в зависимости от значения прогностической функции представлено графически (рисунок 1).



**Рисунок 1 — Распределение пациентов исследуемых групп в зависимости от значения P прогностической функции**

**Заключение**

1. Установлено, что у женщин с осложненной беременностью (пороки развития плода, хромосомные нарушения) наблюдается значительное увеличение в плазме крови уровня многих аминокислот, причем как заменимых, так и незаменимых. Единственной аминокислотой, уровень которой снижается в несколько раз (5,4 раза,  $p < 0,001$ ), является гидроксизин.

2. Уровни концентрации глицина 165,7 мкмоль/л и более, α-аминомасляной кислоты — 23,97 мкмоль/л и более, гидроксизина — 11,07 мкмоль/л и менее, глутаминовой кислоты — 274,47 мкмоль/л и более, цитрулина — 16,97 мкмоль/л и более, серина — 138,27 мкмоль/л и более являются диагностически значимыми пороговыми значениями. Определение в плазме беременной женщины диагностически значимых уровней 3 из 6 перечисленных аминокис-

кислот позволяет с точностью 85,3 % прогнозировать наличие врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода.

3. Значение Z, равное 0,26 или более, рассчитанное по предложенной прогностической модели на основании определения концентрации 5-гидрокситриптофана, глицина, аспарагина и серина в плазме крови беременной женщины в сроке 13–22 недели, позволяет прогнозировать высокую вероятность наличия врожденных аномалий у плода.

4. Исследование уровней аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме беременных женщин в сроке 13–22 недели может быть использовано для пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода, а также в качестве дополнительного критерия при принятии решения о необходимости искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Мельникова ВЮ, Додхоева МФ. Современные методы пренатальной диагностики и профилактики врожденных пороков развития центральной нервной системы плода. *Вестник Авиценны*. 2016;1:109-16.
2. Дюбкова ТП. Врожденные и наследственные болезни у детей: (причины, проявления, профилактика). Минск, РБ: Асобины; 2008. 48 с.
3. Погорелова ТН, Гунько ВО, Линде ВО. Трансплацентарный переход аминокислот и его влияние на «внутриутробное программирование» постнатальной патологии *Вопросы Гинекологии Акушерства и Перинатологии*. 2013;12(5):46-52.
4. Северина ЕС, ред. Биохимия. М, РФ: ГЭОТАР-МЕД; 2004. 748 с.
5. Шейбак ВМ, Горецкая МВ. Аминокислоты и иммунная система. Москва, РФ: Пальмир; 2010. 356 с.
6. Наумов АВ. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2007;1(17):4-7.
7. Хлыбова СВ, Циркин ВИ. Содержание свободных аминокислот при физиологическом течении гестационного процесса и ряде акушерских осложнений. *Медицинский Альманах*. 2008;5:68-75.
8. Гутикова ЛВ. Содержание аминокислот в плазме крови у женщин с гестозом до родов и после них. *Российский Вестник Акушера Гинеколога*. 2012;6:10-3.
9. Плоцкий АР, Егорова ТЮ, Сидорова ЛН. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2009;1(25):56-8.
10. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных

программ STATISTICA. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2006. 312 с.

11. Кеда ЛН. и др. Способ прогнозирования врожденных аномалий развития плода. *Изобретения. Полезные модели. Промышленные образцы. Топологии интегральных микросхем*. 2020;4:46-4.
12. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1097 p.
13. Thame MM et al. Adaptation of in vivo amino acid kinetics facilitates increased amino acid availability for fetal growth in adolescent and adult pregnancies alike. *Br J Nutr*. 2014;112:1779-86.
14. Kalhan S. et al. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest*. 1997;100(7):1775-81.
15. Kelly B, Pearce EL. Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. *Cell Metab*. 2020;32(2):154-75.
16. Camelo JS, Jorge SM, Martinez FE. Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of term newborn infants. *Braz J Med Biol Res*. 2004;37:711-7.

**REFERENCES**

1. Mel'nikova VJu, Dodhoeva MF. Sovremennyye metody prenatal'noj diagnostiki i profilaktiki vrozhdennykh porokov razvitiya central'noj nervnoj sistemy ploda. *Vestnik Avicenny*. 2016;1:109-16. (in Russ.)
2. Dyubkova TP. Vrozhdennye i nasledstvennye bolezni u detey: (prichiny, proyavleniya, profilaktika). Minsk, RB: Asobiny; 2008. 48 p. (in Russ.)
3. Pogorelova TN, Gun'ko VO, Linde VO. Transplatsentarnyy perekhod aminokislot i ego vliyanie na «vnutritrobnoe programmirovaniye» postnatal'noy patologii *Voprosy Ginekologii Akusherstva i Perinatologii*. 2013;12(5):46-52. (in Russ.)
4. Severina ES, red. Biokhimiya. M, RF: GEOTAR-MED; 2004. 748 s. (in Russ.)
5. Sheybak VM, Goretskaya MV. Aminokisloty i immunnaya sistema. Moskva, RF: Pal'mir; 2010. 356 p. (in Russ.)
6. Naumov AV. Rol' narusheniy protsessov metilirovaniya i obmena metionina v patogeneze zabolevaniy cheloveka. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2007;1(17):4-7. (in Russ.)
7. Khlybova SV, Tsirkin VI. Soderzhanie svobodnykh aminokislot pri fiziologicheskom techenii gestatsionnogo protsessa i ryade akusherskikh oslozhneniy. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2008;5:68-75. (in Russ.)
8. Gutikova LV. Soderzhanie aminokislot v plazme krovi u zhenshchin s gestozom do rodov i posle nikh. *Rossiyskiy Vestnik Akushera Ginekologa*. 2012;6:10-3. (in Russ.)
9. Plotskiy AR, Egorova TYu, Sidorova LN. Vozmozhnosti prognozirovaniya i diagnostiki vrozhdennykh porokov razvitiya ploda na osnove opredeleniya urovnya gomotsisteina v plazme krovi beremennykh zhenshchin. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2009;1(25):56-8. (in Russ.)
10. Rebrova OYu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA. Moskva, RF: Media Sfera; 2006. 312 p. (in Russ.)
11. Keda LN. i dr. Sposob prognozirovaniya vrozhdennykh anomaliiy razvitiya ploda. *Изобретения*.

- Poleznye modeli. Promyshlennyye obraztsy. Topologii integral'nykh mikroskhem. 2020;4:46-4. (in Russ.)
12. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. 1097 p.
  13. Thame MM et al. Adaptation of in vivo amino acid kinetics facilitates increased amino acid availability for fetal growth in adolescent and adult pregnancies alike. *Br J Nutr.* 2014;112:1779-86.
  14. Kalhan S. et al. Glucose turnover and gluconeogenesis in human pregnancy. *J Clin Invest.* 1997;100(7):1775-81.
  15. Kelly B, Pearce EL. Amino Assets: How Amino Acids Support Immunity. *Cell Metab.* 2020;32(2):154-75.
  16. Camelo JS, Jorge SM, Martinez FE. Amino acid composition of parturient plasma, the intervillous space of the placenta and the umbilical vein of term newborn infants. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:711-7.

Поступила 07.09.2020

Received 07.07.2020

Принята в печать 24.09.2020

Accepted 24.09.2020

#### Сведения об авторах:

Кеда Людмила Николаевна — главный специалист отдела медицинской помощи матерям и детям Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь; e-mail: ludmila\_keda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2901-7960>

Наумов Александр Васильевич — к.м.н., доцент кафедры биохимии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-5459-783X>

Смирнов Виталий Юрьевич — к.б.н., доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0002-9162-0613>

#### Автор, ответственный за переписку:

Кеда Людмила Николаевна — e-mail: ludmila\_keda@mail.ru

#### Information about authors:

*Lyudmila N. Keda* — Chief specialist at the Department of Medical Care for Mothers and Children of the Main Directorate of the Organization of Medical Care under the Ministry of Health of the Republic of Belarus; e-mail: ludmila\_keda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2901-7960>

*Aleksandr V. Naumov* — Associate Professor at the Biochemistry Department of the educational institution «Grodno State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-5459-783X>

*Vitaly Yu. Smirnov* — Senior researcher at the Research Laboratory of the educational institution «Grodno State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0002-9162-0613>

#### Corresponding author:

Lyudmila N. Keda — e-mail: ludmila\_keda@mail.ru

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

*Редакция журнала «Проблемы здоровья и экологии» просит авторов соблюдать следующие правила:*

### 1. Общие положения

1.1. Статьи должны быть написаны на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, отражать актуальные проблемы, содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных.

1.2. Не допускается направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых к печати в других изданиях работ.

1.3. Статья предоставляется на русском или английском языке.

1.4. Запрещается в статьях размещать информацию, позволяющую идентифицировать личность пациента. Предоставляемые фотографии не должны позволять установить личность пациента. Авторы должны информировать пациентов (родителей, опекунов) о возможной публикации материалов, освещающих особенности его/ее заболевания и примененных методов диагностики и лечения, о гарантиях обеспечения конфиденциальности при размещении их в печатных и электронных изданиях, а также о том, что они после публикации будут доступны в сети Интернет.

1.5. При описании экспериментов на животных авторы обязаны размещать в статье информацию о соответствии содержания и использования лабораторных животных при проведении исследования международным, национальным правилам или правилам по этическому обращению с животными учреждения, в котором выполнялась работа.

1.6. Обязательна статистическая обработка данных с применением современных методов.

### 2. Требование к оформлению рукописи

2.1. Название статьи, инициалы и фамилии авторов, учреждение, структурированный реферат, ключевые слова, конфликт интересов, источник финансирования, сведения об авторах, описание статьи для цитирования и адрес для корреспонденции должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Названия журналов сокращаются в соответствии с Index Medicus. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

2.3. В таблицах, графиках и диаграммах все цифры и проценты должны быть тщательно выверены автором и соответствовать цифрам в тексте. В тексте необходимо указать их место и порядковый номер. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия.

2.4. Количество графического материала должно быть минимальным. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть обозначены как рисунки и пронумерованы последовательно арабскими цифрами. К публикации в журнале принимаются статьи, иллюстрированные черно-белыми (с градациями серого цвета) рисунками высокого качества. Фотографии, фотокопии с рентгенограмм в позитивном изображении должны подаваться в электронном виде, записанными в одном из форматов, предпочтительно TIFF, JPG, PSD. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски или импрегнации материала.

2.5. Объем оригинальной статьи, включая рисунки, таблицы, указатель литературы 8–10 страниц (не менее 14000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), научных обзоров и лекций — до 15 страниц.

2.6. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа в **2-х экз.**

2.7. Электронная версия статьи должна быть создана при помощи текстового редактора Microsoft Word версии 97 и выше. Электронный документ должен иметь расширение .doc и иметь название, содержащее фамилию и инициалы автора и название статьи (например: Иванов АА Наименование статьи.doc). В случае предоставления электронной версии на диске надпись на диске также должна содержать фамилию и инициалы автора и название статьи.

2.8. Требуется следующее форматирование документа:

- ориентация листа: книжная;
- формат: А4;
- поля: верхнее — 2 см, нижнее — 2 см, левое — 3 см, правое — 1 см;
- шрифт: Times New Roman;
- размер шрифта для всей статьи, кроме таблиц: 14 пт;
- размер шрифта для таблиц, сведений об аффилиации авторов: 12 пт;
- междустрочный интервал: 1.5;
- выравнивание: по ширине страницы;
- абзацный отступ: 1,25 см (без использования клавиш «Tab» или «Пробел»);

Не допускается:

- использование автоматических и ручных переносов;
- автоматическая и ручная нумерация страниц;
- использование в тексте разрывов страниц;
- использование автоматических постраничных ссылок;
- использование разреженного или уплотненного межбуквенного интервала.

### 3. Структура статьи.

Документ должен состоять из следующих частей:

#### 3.1. Название статьи.

Название статьи должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.



### 3.2. Авторы.

Здесь указываются: инициалы и фамилии авторов; наименование учреждения, которое предоставило статью.

Если авторы из разных учреждений, то фамилия каждого автора и учреждение, в котором он (она) работает, должны быть снабжены одинаковым цифровым индексом;

### 3.3. Резюме.

Реферат должен кратко (100–150 слов) обозначить проблему. Текст реферата должен состоять из следующих разделов:

- «Цель исследования»;
- «Материалы и методы»;
- «Результаты и обсуждение»;
- «Заключение»;

### 3.4. Ключевые слова.

Ключевые слова приводятся в соответствии со списком Medical Subject Heading (Медицинские предметные рубрики), принятые в Index Medicus. Количество — не более 8.

### 3.5. Вклад авторов.

В данном разделе необходимо указывать доленое участие каждого автора в написании статьи, т. е. в каком из этапов создания статьи каждый из ее авторов принимал участие: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с научной литературой и др.

### 3.6. Конфликт интересов.

В статье следует указать на реальный или потенциальный конфликт интересов. Если конфликта интересов нет, то следует написать, что «автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».

### 3.7. Источник финансирования.

В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, обязательно необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие.

### 3.8. Полное описание статьи для цитирования.

В описании обязательно приводятся инициалы и фамилии всех авторов. (см в образце рукописи).

### 3.9. Полный текст статьи.

Печатается с обязательным выделением следующих разделов:

— «Введение» — приводится описание проблемы, краткий обзор литературы по данной тематике с указанием нерешенных ранее вопросов.

— «Цель работы/исследования» — в данном разделе должна быть сформулирована и обоснована цель работы.

— «Материалы и методы»

— «Результаты и обсуждение» — полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны, преимуществ и возможностей применения. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов и сопоставлены с соответствующими данными.

— «Заключение» — должны содержать четко сформулированные выводы.

### 3.10. «Литература/References». Пример оформления библиографии можно посмотреть [здесь](#).

3.10.1. Список использованной литературы оформляется в соответствии с Vancouver Style (стиль Ванкувера) согласно рекомендациям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICJME) по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов работ в медицинских журналах.

3.10.2. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте.

Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1, 2]).

3.10.3. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы и лекциях — не более 20.

3.10.4. В статье не допускается использовать: ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации; ссылки на учебные издания; ссылки на словари, энциклопедии, другие справочники; ссылки на доклады, отчеты, записки, рапорты, протоколы.

3.10.5. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости в том случае, если они доступны и обнаруживаются поисковиками в Интернете.

3.10.6. Придерживаясь норм научной этики, процент самоцитирования не должен превышать 10–12 % (ссылки на публикации автора(ов) статьи и ссылки на статьи в журнале «Проблемы здоровья и экологии»).

3.10.7. Обязательными в статье являются ссылки на новейшие источники по данной тематике на зарубежные публикации из журналов входящие в международные базы цитирования (Scopus, Web of Science и др.) с большим количеством цитирований.

3.10.8. Ссылки на журнальные статьи обязательно должны содержать DOI или URL.

3.10.9. Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников. Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок.

3.10.10. Список литературы должен подаваться в двух вариантах: ЛИТЕРАТУРА и REFERENCES. В разделе ЛИТЕРАТУРА — список оформляется на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей).

3.10.11. В разделе — REFERENCES тот же список литературы оформляется в романском алфавите для международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы. Англоязычные источники указываются на языке оригинала. Русскоязычные источники представляются на латинице, т. е. в транслитерации.

3.10.12. Для транслитерации русскоязычных источников рекомендуется использовать сайт [www.translit.ru](http://www.translit.ru), стандарт BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника). В самом конце в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (In Russ.).

3.10.13. ФИО авторов, редакторов и т.д. указывается в транслитерации согласно ORCID.

3.10.14. В конце описания источника помещают DOI или URL. Образец оформления: <https://doi.org/10.1093/asj/sjv075> (Точка в конце не ставится. Гиперссылка прописывается текстом).

3.10.15. Название источников выделяются курсивом. Все слова в источнике пишутся с большой буквы, за исключением предлогов.

3.10.16. Описание отечественных журналов указывается полное, без сокращения, описание иностранных журналов — должно соответствовать стилю PubMed или MEDLINE.

3.10.17. При описании источников в транслитерации следует учитывать особенности: том «Т.», номер «№», страница «с.» — заменяем на «Vol.», «No.», «p.» соответственно; названия издательств транслитерируются, а не переводятся, например: «Nauka Publ.», «Vostochnaya literature Publ.

3.10.18. названия места издания должны указываться полностью: не «М.», а «Moscow»; не «SPb», а «St. Petersburg» и т. д.;

#### 3.11. Сведения об авторах.

Для каждого автора обязательно указываются:

— фамилия, инициалы;

Важно: фамилию, инициалы автора на латинице приводят в соответствии с идентификатором ORCID.

— ученые степени, звания;

— должности;

— место работы (название учреждения, кафедры, отдела);

— e-mail;

— личный идентификатор ORCID;

В случае отсутствия идентификатора ORCID каждый автор должен его получить, зарегистрировавшись на сайте: <https://orcid.org/> с обязательным указанием фамилии и имени на латинице.

#### 3.12. Адрес для корреспонденции.

Указывается ФИО (полностью) и электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку.

### 4. Направление рукописи

4.1. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил.

4.2. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что все авторы берут на себя ответственность за содержание публикации. Обязательна виза руководителя подразделения.

4.3. За правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

4.4. Обязательное наличие отчета (выписки) о проверке публикации на заимствование (антиплагиат).

### 5. Правила рецензирования и публикации.

5.1. Статьи рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редколлегией журнала. Редакция в обязательном порядке высылает рецензии авторам статей в электронном или письменном виде без указания фамилии специалиста, проводившего рецензирование. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

5.2. Статьи рецензируются членами редколлегии и редакционного совета.

5.3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

5.4. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

5.5. Обязательным условием опубликования статьи является наличие квитанции (ксерокопии) о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» всех авторов статьи. К статье должны быть приложены копии квитанций о подписке на журнал «Проблемы здоровья и экологии» каждого автора статьи.

5.6. Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.