

ISSN 2220-0967 (Print)
ISSN 2708-6011 (Online)

HEALTH
CARE

• INVENTION
• HEALTH
• INSPIRATIC

• RESEARCH
• INNOVATION
• TECHNOLOGY

• MEDICAL CARE
• SOLUTION
• IDEA

• INVENTORS
• CREATIVITY
• DISCOVERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

**ПРОБЛЕМЫ
ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ**
HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Том (Vol.) 19, №2, 2022



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Мы представляем Вам второй в этом году номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Редакция журнала, поставив своей целью знакомить своих читателей с широким диапазоном актуальных исследований медико-биологической направленности, предлагает вашему вниманию в текущем номере освещение результатов современных исследований, посвященных актуальным вопросам суррогатного материнства, проблемам оказания медицинской помощи пожилому населению, особенностям работы руководителей здравоохранения в условиях третьей волны пандемии COVID-19, осложнениям при оказании хирургической и акушерско-гинекологической помощи, а также инновационным методам диагностики.

Выражаю твердую уверенность в том, что каждый из наших читателей найдет для себя в новом выпуске журнала интересную и актуальную информацию в своей области.

Благодарю Вас за то, что остаетесь нашими верными читателями, это вдохновляет коллектив редакции на поиск новых, современных и полезных направлений медицинской и биологической науки.

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал
Том 19, № 2, 2022

Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»
ул. Ланге, 5. г. Гомель,
246000, Республика Беларусь

«Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический журнал.
Основан в 2004 году
Выходит 4 раза в год
№ 2 (72) апрель – июнь, 2022

Журнал включен в международные
базы: PИNCI, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's, WorldCat

Входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследова-
ний (приказ ВАК РБ от 01.04.2014 № 94,
в редакции приказа ВАК РБ 28.01.2022
№ 14, с изменениями, внесенными
приказом ВАК РБ от 07.02.2022 № 25,
от 31.05.2022 № 171)

Свидетельство о государственной
регистрации средств массовой
информации № 1241 от 08.02.2010,
выданное Министерством информации
Республики Беларусь;
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013

Форма отправки статей
и правила для авторов
размещены на сайте:
<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, г. Гомель, 246000
Республика Беларусь
тел.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Щербина
Технический редактор Н.В. Веремеенко
Редактор Т.А. Соколова
Корректор Т.Ф. Рулинская
Редактор-библиограф С.Н. Стаховцова
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Переводчик М.В. Петренко
Web-сайт С.П. Кокотов

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»

подписной индекс — 00550
электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podpiska@grp.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс») —
подписной индекс — 012744
подписку можно оформить через
интернет-магазин

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайтах:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Проблемы здоровья и экологии, 2022

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Игорь Олегович Стома, д.м.н., доцент,
ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет»
(Гомель, Беларусь)

Заместитель главного редактора:

Т.М. Шаршакова, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

Почетный научный редактор:

А.Н. Лызикив, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

Председатель редакционной коллегии:

Е.В. Воропаев, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь)

Ответственный секретарь:

Н.В. Галиновская, д.м.н., профессор (Гомель, Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

С.А. Анашкина, к.б.н., доцент (Гомель); В.В. Аничкин, д.м.н., профессор (Гомель); О.Ю. Баранов, член-корр. НАН РБ, д.б.н., доцент (Гомель); В.Н. Беляковский, д.м.н., профессор (Гомель); В.В. Берещенко, к.м.н., доцент (Гомель); В.Н. Бортоновский, к.м.н., доцент (Гомель); И.В. Буйневич, к.м.н., доцент (Гомель); И. Варью, MD, PhD, MPH, CHES (Будапешт, Венгрия); Ю.М. Гаин, д.м.н., профессор (Минск); Н.В. Галиновская, д.м.н., профессор (Гомель); Л.В. Дравица, к.м.н., доцент (Гомель); З.А. Дундаров, д.м.н., профессор (Гомель); В.Н. Жданович, к.м.н., доцент (Гомель); А.И. Зарянкина, к.м.н., доцент (Гомель); Т.Н. Захаренкова, к.м.н., доцент (Гомель); А.Л. Калинин, д.м.н., доцент (Гомель); В.С. Камышиников, д.м.н., профессор (Минск); М.Л. Каплан, к.м.н., доцент (Гомель); И.А. Карпов, д.м.н., профессор (Минск); Е.Л. Красавцев, д.м.н., доцент (Гомель); Ацуси Кумагаи, MD, PhD (Тиба, Япония); Б.К. Кузнецов, к.б.н., доцент (Гомель); В.Я. Латышева, д.м.н., профессор (Гомель); А.А. Лызикив, д.м.н., профессор (Гомель); Е.Г. Малаева, к.м.н., доцент (Гомель); Л.А. Мартемьянова, к.м.н., доцент (Гомель); В.А. Мельник, д.б.н., профессор (Гомель); С.Б. Мельнов, д.б.н., профессор (Минск); И.В. Михайлов, к.м.н., доцент (Гомель); Е.И. Михайлова, д.м.н., профессор (Гомель); В.М. Мицура, д.м.н., доцент (Гомель); Э.А. Надыров, к.м.н., доцент (Гомель); И.В. Назаренко, к.м.н., доцент (Гомель); И.А. Никитина, к.б.н. (Гомель); В.С. Новиков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия); 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); А.А. Пыко, к.м.н. (Стокгольм, Швеция); Д.Д. Редько, к.м.н., доцент (Гомель); В.А. Саливончик, д.м.н., доцент (Гомель); Н.И. Симченко, д.м.н., доцент (Гомель); И.М. Сквиря, 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., профессор (Минск); А.В. Сукало, академик НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск); Д.В. Тапальский, д.м.н., доцент (Гомель); Н.Н. Усова, к.м.н., доцент (Гомель); В.А. Филонюк, к.м.н., доцент (Минск); Франко Оскар, д.м.н., профессор (Берн, Швейцария); Ю.М. Чернякова, д.м.н., доцент (Гомель); И.Д. Шляга, к.м.н., доцент (Гомель)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ю.В. Белов, академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия); Е.Л. Богдан (Минск, Беларусь); С.Б. Вольф, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); А.В. Воробей, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); М.А. Герасименко, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); С.В. Жаворонок, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Н. Комодо, MD, PhD, профессор (Флоренция, Италия); Е.Н. Кроткова, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); Н.Н. Куденчук (Гомель, Беларусь); В.А. Лазаренко, д.м.н., профессор (Курск, Россия); Н.К. Мышкин, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Гомель, Беларусь); С.С. Осочук, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); Д.Л. Пиневиц (Минск, Беларусь); В.А. Решетников, д.м.н., профессор (Москва, Россия); А.В. Рожко, д.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.П. Рубникович, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Д.Ю. Рузанов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); Н.С. Сердюченко, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); В.А. Снежицкий, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Гродно, Беларусь); Н. Такамура, MD, PhD, профессор (Нагасаки, Япония); И.А. Тарабан, д.м.н., профессор (Харьков, Украина); С.И. Третьяк, член-корр. НАН РБ, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь); Г.Э. Улумбекова, д.м.н. (Москва, Россия); И.А. Чешик, к.м.н., доцент (Гомель, Беларусь); С.А. Чижик, академик НАН РБ, д.т.н., профессор (Минск, Беларусь); А.Н. Чуканов, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь); А.Т. Щастный, д.м.н., профессор (Витебск, Беларусь); С. Ямасита, MD, PhD, профессор (Фукусима, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii

Scientific and practical journal

Vol. 19, No 2, 2022

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, DMedSc, Associate Professor
Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

Honorary scientific editor:

Anatoly N. Lyzikov, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

Chair of the editorial board:

Evgeniy V. Voropaev, PhD (Med), Associate Professor (Gomel, Belarus)

Executive secretary:

Natalia V. Halinouskaya, DMedSc, Professor (Gomel, Belarus)

Founder and publisher

educational institution

«Gomel State Medical University»

5 Lange Street, Gomel,

246000, Republic of Belarus

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly scientific and practical journal
Founded in 2004

№ 2 (72) April – June 2022

The journal is indexed in the
international databases: RSCI, Google
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's,
WorldCat

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results of
Dissertation Research in the Republic of
Belarus

(Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus
dated 01.04.2014 No.94, as revised by
the Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus
dated 28.01.2022 No.14, as amended
by the Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus
dated 07.02.2022 No.25, dated
31.05.2022 No.171)

Certificate on state registration of mass
media No.1241 dated 08.02.2010, issued by
the Ministry of Information of the Republic of
Belarus; PL No.02330/441 dated 04.12.2013

**Article submission format and
guidelines for authors
can be found on the site
www.journal.gsmu.by**

Editorial office address:

5 Lange Street, Gomel, 246000
Republic of Belarus

Tel.: +375 232 35-97-08;

+375 232 35-97-55;

E-mail: journal@gsmu.by

Coordinator E.V. Garelskaya

Secretary V.P. Shcherbina

Technical editor N.V. Veremeyenko

Editor T.A. Sokolova

Proofreader T.F. Rulinskaia

Editor-bibliographer S.N. Stakhovtsova

Layout, design Zh.I. Tsyrykova

Translation M.V. Petrenko

Web-site S.P. Kokotov

Subscription:

Belarus (RUE «Belpochta»)

00550 — for individual subscribers

005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»

subscription index — 00550

electronic catalogue is sent upon request,

email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the
Ural-Press Group of Companies)

subscription index — 012744

subscription may be made through the online-
store

Free price

he archives of the journal are available on the websites:

<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>

© Health and Ecology Issues, 2022

EDITORIAL BOARD:

S.A. Anashkina, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); V.V. Anichkin, DMedSc, Prof. (Gomel); O. Yu. Baranov, Corr. Mem. NAS RB, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); V.N. Beliakouski, DMedSc, Prof. (Gomel); V.V. Bereshchenko, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.N. Bortnovsky, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); I.V. Buinevich, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Imre Varjú, MD, PhD, MPH, CHES (Budapest, Hungary); Yu.M. Gain, DMedSc, Prof. (Minsk); N.V. Halinouskaya, DMedSc, Prof. (Gomel); L.V. Dravitsa, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Z.A. Dundarov, DMedSc, Prof. (Gomel); V.N. Zhdanovich, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.I. Zariankina, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); T.N. Zakharenkova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.L. Kalinin, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); V.S. Kamyshnikov, DMedSc, Prof. (Minsk); M. L. Kaplan, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); I.A. Karpov, DMedSc, Prof. (Minsk); E.L. Krasavtsev, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); Atsushi Kumagai, MD, PhD (Chiba-city, Japan); B.K. Kuznetsov, PhD (Biol), Assoc. Prof. (Gomel); V.Ya. Latysheva, DMedSc, Prof. (Gomel); A.A. Lyzikov, DMedSc, Prof. (Gomel); E.G. Malaeva, PhD (Med), Prof. (Gomel); L.A. Martsemianova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.A. Melnik, DBiolSc, Prof. (Gomel); S.B. Melnov, DBiolSc, Prof. (Minsk); I.V. Mikhailov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); E.I. Mikhailova, DMedSc, Prof. (Gomel); V. M. Mitsura, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); E.A. Nadyrov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); I.V. Nazarenko, PhD (Med) (Gomel); I.A. Nikitina, PhD (Biol) (Gomel); V.S. Novikov, DMedSc, Prof. (Saint-Peterburg, Russia); I.A. Novikova, DMedSc, Prof. (Gomel); E.S. Pitkevich, DMedSc, Prof. (Vitebsk); E.N. Platoshkin, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.V. Potenko, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); A. A. Prisentsov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); A.A. Pyko, MD, PhD (Stockholm, Sweden); D.D. Radzko, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); D.P. Salivonchik, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); N.I. Simchenko, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); I.M. Skvira, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); A.G. Skuratov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); N.F. Soroka, DMedSc, Prof. (Minsk); M.N. Starodubtseva, DBiolSc, Assoc. Prof. (Gomel); A.N. Stojarov, DBiolSc, Prof. (Minsk); A.V. Sukalo, DMedSc, Prof., Acad. NAS B (Minsk); D.V. Tapalski, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); N.N. Usava, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); V.A. Filanyuk, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); Franco Oscar, DMedSc, Prof. (Bern, Switzerland); Yu.M. Cherniakova, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); I.D. Shlyaga, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel)

EDITORIAL ADVISORY BOARD:

Yu.V. Belov, DMedSc, Acad. RAS, Prof. (Moscow, Russia); E.V. Bogdan (Minsk); S.B. Wolf, DMedSc, Prof. (Grodno); A.V. Varabei, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); M.A. Gerasimenko, DMedSc, Prof. (Minsk); S.V. Zhavoronok, DMedSc, Prof. (Minsk); Nicola Comodo, MD, PhD, Full Prof. (Florence, Italy); E.N. Krotkova, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); N.N. Kudenchuk (Gomel); V.A. Lazarenko, DMedSc, Prof. (Kursk, Russia); N.K. Myshkin, DTechSc, Prof., Acad. NAS B (Gomel); S.S. Osochuk, DMedSc, Prof. (Vitebsk); D.L. Pinevich (Minsk); V.A. Reshetnikov, DMedSc, Prof. (Moscow, Russia); A.V. Razhko, DMedSc, Assoc. Prof. (Gomel); S.P. Rubnikov, DMedSc, Prof. (Minsk); D.Yu. Ruzanov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); N.S. Serdyuchenko, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); V.A. Snezhitskiy, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Grodno); Noboru Takamura, MD, PhD, Prof. (Nagasaki, Japan); I.A. Taraban, DMedSc, Prof. (Kharkov, Ukraine); S.I. Tretyak, DMedSc, Prof., Corr. Memb. NAS B (Minsk); G.E. Ulumbekova, DMedSc (Moscow, Russia); I.A. Cheshik, PhD (Med), Assoc. Prof. (Gomel); S.A. Chizhik, DTechSc, Acad. NAS B (Minsk); A.N. Chukanov, PhD (Med), Assoc. Prof. (Minsk); A.T. Shchastniy, DMedSc, Prof. (Vitebsk); Shunichi Yamashita, MD, PhD, Prof. (Fukushima, Japan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Е. В. Чеченкова, А. И. Зарянкина, Н. В. Моторенко
Отношение мировых религий к суррогатному материнству 5

Н. Ф. Бакалец, Е. С. Паремская, Д. С. Юрковский
Причины, предрасполагающие факторы и клинические последствия спонтанного эхокардиографического контрастирования 12

Н. В. Дмитриева
Состояние проблемы оказания помощи пожилому населению на современном этапе развития здравоохранения 25

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О. Л. Никифорова
Сравнительный анализ течения инфекции COVID-19 в мае 2020 и 2021 гг. в больничной организации здравоохранения 32

В. В. Железко, И. А. Новикова
Параметры реактивности нейтрофилов в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите 41

Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова
Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных 48

О. П. Садовская, Л. В. Дравица
Морфометрические параметры диска зрительного нерва у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и вторичной глаукомой, развившейся на фоне эндокринной офтальмопатии 57

Ю. И. Ярец, И. А. Славников, З. А. Дундаров
Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клиничко-микробиологических и морфологических методов исследования 63

Л. В. Косцова, Л. В. Гутикова, М. Н. Курбат, В. Р. Шулика, А. З. Косцова
Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков 76

Д. В. Терешков, В. М. Мицура
Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия 82

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. М. Юрковский, И. В. Назаренко, С. Л. Ачинович, Н. Н. Веялкина
Радиационно-индуцированная модель дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей: пилотное исследование 90

Е. Ю. Дорошко, Д. В. Тапальский, А. А. Лызигов, М. Л. Каплан, В. М. Шаповалов, Е. А. Цветкова, С. В. Зотов, Н. С. Винидиктова
Экспериментальная апробация полимерных покрытий текстильного сосудистого протеза с пролонгированной антибактериальной активностью 99

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Т. М. Шаршакова, В. С. Волчек
Особенности работы руководителей амбулаторных и стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях третьей волны пандемии COVID-19 106

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. В. Зенченко, Ю. М. Чернякова
Оперативное лечение и ранняя контролируемая мобилизация при застарелой травме сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти 114

А. Н. Игнатюк, А. С. Карпицкий
Тотальное повреждение пищевода и трахеи 122

М. В. Маевская
Разрыв матки во втором триместре во время медикаментозного прерывания беременности с использованием мизопростала 129

И. Л. Мамченко, Е. Г. Малаева, З. В. Грекова, О. А. Ярмоленко, И. А. Васюхина, Н. В. Холупко
Анемический синдром сложного генеза 134

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Н. В. Дудчик
Инструментальный метод с оптической детекцией для оценки антимикробного потенциала материалов, используемых для медицинских масок 140

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

Elena V. Chechenkova, Alla I. Zaryankina, Natalia V. Motorenko
Attitude of world religions to surrogacy 5

Natalia F. Bakalets, Alena S. Paremskaya, Dmitrie S. Yurkovskiy
Causes, predisposing factors and clinical implications of spontaneous echocardiographic contrast 12

Natalia V. Dmitrieva
The state of the problem of assistance for the elderly population at the present stage of healthcare development 25

CLINICAL MEDICINE

Olga L. Nikiforova
Comparative analysis of the course of COVID-19 in May 2020 and May 2021 in a hospital healthcare organization 32

Veronika V. Zhelezko, Irina A. Novikova
Neutrophil reactivity parameters in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis 41

Yanina I. Bik-Mukhametova, Tatsiana N. Zakharenkova
Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy 48

Olga P. Sadovskaya, Lydmila V. Dravitsa
Morphometric parameters of the optic nerve in patients with symptomatic ophthalmohypertension and secondary glaucoma associated with endocrine ophthalmopathy 57

Yuliya I. Yarets, Ilya A. Slavnikov, Zalimhan A. Dundarov
Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation 63

Liubou V. Kastsova, Ludmila V. Gutikova, Mikhail N. Kurbat, Valentina R. Shulika, Ala Z. Kastsova
Laboratory criteria for early threatened miscarriage 76

Dzmitry V. Tserashkou, Viktor M. Mitsura
Chronic hepatitis B virus infection: clinical characteristics and antiviral therapy 82

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Alexei M. Yurkovskiy, Irina V. Nazarenko, Sergei L. Achinovich, Natalia N. Veyalkina
A radiation-induced model of dystrophic changes in the myotendinous junction in biological models: a pilot study 90

Yauheni Y. Doroshko, Dmitry V. Tapalsky, Alexei A. Lyzikov, Mark L. Kaplan, Victor M. Shapovalov, Elena A. Tsvetkova, Sergey V. Zotov, Natalia S. Vinidiktova
Experimental approbation of polymer coatings of textile vascular prosthesis with prolonged antibacterial activity 99

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

Tamara M. Sharshakova, Vladislav S. Volchek
Features of the work of managers of outpatient and inpatient healthcare organizations in the Gomel region in the context of the third wave of the COVID-19 pandemic 107

CLINICAL CASES

Aleksandr V. Zenchenko, Yulia M. Cherniakova
Operative treatment and early controlled mobilization in chronic flexor digitorum profundus tendon injury 114

Aliaksandr N. Ihnatsiuk, Aliaksandr S. Karpitski
Total esophageal and tracheal injury 122

Maryna V. Mayeuskaya
Uterine rupture in the second trimester during medical termination of pregnancy using misoprostol 129

Inna L. Mamchenko, Ekaterina G. Malaeva, Zinaida V. Grekova, Olga A. Yarmolenko, Irina A. Vasyukhina, Natalia V. Kholupko
Anemia syndrome of complex genesis 134

NEW TECHNOLOGIES

Natallia V. Dudchik
Instrumental method with optical detection for evaluating the antimicrobial potential of materials used for medical mask production 140

УДК 618.3-089.888.11:316

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-01>

Отношение мировых религий к суррогатному материнству

Е. В. Чеченкова, А. И. Зарянкина, Н. В. Моторенко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выяснить отношение мировых религий к суррогатному материнству; проанализировать нормативно-правовые акты ряда европейских стран в данной области; выявить основные проблемы, связанные с практикой суррогатного материнства.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы современные источники литературы, изучены нормативно-правовые акты ряда европейских стран.

Результаты. Проведен анализ отношения мировых религий к суррогатному материнству. Представлены нормативно-правовые акты, регулирующие отношения в сфере суррогатного материнства в разных странах мира. Обозначены основные проблемы, связанные с практикой суррогатного материнства.

Заключение. Социальная ценность суррогатного материнства как способа продолжения рода очевидна. В условиях низкой продолжительности жизни, увеличения числа бесплодных браков, старения нации ряда стран мира данный способ репродукции позволяет снять напряженность демографической ситуации. Если речь идет о коммерческом договоре, институт суррогатного материнства решает экономические проблемы у определенной категории граждан. Высокая стоимость проведения медицинских манипуляций, юридические аспекты и религиозные проблемы рождения ребенка с помощью метода суррогатного материнства не являются препятствиями для дальнейшего развития данного вида репродуктивных технологий.

Ключевые слова: суррогатное материнство, нормативно-правовые акты, отношение религии к суррогатному материнству

Вклад авторов. Чеченкова Е.В., Зарянкина А.И., Моторенко Н.В.: 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, Моторенко НВ. Отношение мировых религий к суррогатному материнству. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):5–11. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-01>

Attitude of world religions to surrogacy

Elena V. Chechenkova, Alla I. Zaryankina, Natalia V. Motorenko

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the attitude of world religions to surrogacy, to analyze relevant regulatory legal acts of a number of European countries, to identify the main problems associated with the practice of surrogacy.

Materials and methods. To achieve the above objective, we analyzed up-to-date literary sources and studied regulatory legal acts of several European countries.

Results. The attitude of world religions to surrogacy has been analyzed. The legal acts regulating the concerns in relation to surrogacy in different countries of the world have been presented. The main problems associated with the practice of surrogacy have been outlined.

Conclusion. The social value of surrogacy as a way of procreation is obvious. In conditions of low life expectancy, increasing number of infertile marriages, population aging in a number of countries in the world, this method of reproduction allows preventing adverse demographics. When it comes to commercial contract, the institution of surrogacy solves economic problems of a certain category of population.

High costs of medical manipulations, legal aspects, and religious problems of procreation using the method of surrogacy are not obstacles to the further development of this type of reproductive techniques.

Keywords: surrogacy, regulatory legal acts, attitude of religion to surrogacy

Author contributions. Chechenkova E.V., Zaryankina A.I., Motorenko N.V.: 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Chechenkova EV, Zaryankina AI, Motorenko NV. Attitude of world religions to surrogacy. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):5–11. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-01>

Введение

Создание полноценной семьи является мечтой каждой супружеской пары. Но бесплодие все чаще становится реальной проблемой. Если традиционные методы не дают результатов, бесплодная пара остается перед ограниченным выбором: усыновить ребенка или вовсе не иметь детей. Единственная альтернатива иметь собственного ребенка — вспомогательные репродуктивные технологии. Но в случаях тяжелой патологии репродуктивной системы экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) часто бессильно. Остается суррогатное материнство, поэтому биоэтические проблемы этого метода — очень актуальная тема в обществе.

Цель исследования

Выяснить отношение мировых религий к суррогатному материнству. Проанализировать нормативно-правовые акты ряда европейских стран в данной области. Выявить основные проблемы, связанные с практикой суррогатного материнства.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами были проанализированы современные источники литературы, изучены нормативно-правовые акты ряда европейских стран.

Результаты и обсуждение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время в мире около 5 % населения является бесплодным. Под бесплодием понимается неспособность пары воспроизвести потомство на протяжении 3–5 лет совместной жизни без применения средств контрацепции [1]. Учитывается как неспособность женщины зачать ребенка, так и неспособность выносить и родить живого ребенка.

Суррогатное материнство — вспомогательная репродуктивная технология, при применении которой в зачатии и рождении ребенка участвуют три человека: генетический отец, генетическая мать, суррогатная мать [2] (рисунок 1).



Рисунок 1. Суррогатное материнство
Figure 1. Surrogacy

Представители традиционных религий также активно обсуждают эту тему. Они дискутируют по важному вопросу: допустим ли такой способ продолжения рода и в каких случаях?

Из крупнейших религий говорит однозначное «нет» суррогатному материнству католицизм. В отчете, выпущенном Римской католической церковью в 1987 г., говорится: «Дети — это дар и благословение от Бога, и хотя наука делает некоторые вещи возможными, она не делает их правильными».

Православие в целом более или менее принимает такую технологию, но советует с большой

осторожностью выбирать этот путь продолжения рода [3]. Православные христиане выражают обеспокоенность по поводу благополучия психического и физического состояния сурматери после суррогатного материнства и будущего психологического состояния детей, рожденных с помощью данной технологии. Они также предпочитают суррогатное материнство с яйцеклеткой и спермой супружеской пары, которая будет воспитывать ребенка [4].

Ислам имеет две точки зрения. По одной из них — сурматеринство считается прелюбодеянием, потому что суррогатная мать несет вну-

три себя оплодотворенный эмбрион, который не принадлежит ее мужу. Ребенок тогда будет считаться незаконнорожденным. По другой — сурматеринство рассматривают как способ сохранить человеческий род, однако такой способ продолжения рода возможен только между женатыми мужчиной и женщиной [5].

Иудаизм рассматривает суррогатное материнство как средство прекращения страданий и грусти, сопровождающих бесплодие. Таким образом, пока никто не пострадал в этом процессе, религия будет не против. Тем не менее некоторые раввины выступили против суррогатного материнства, утверждая, что оно граничит с порабощением женщин для использования их половых органов. Существуют также опасения относительно стоимости суррогатного материнства, поскольку, по сути, суррогатное материнство позволяет только богатым передавать свои гены.

«Раввины считают, что вынашивание плода суррогатной матерью, в принципе, допустимо, но только если нет никакой другой возможности произвести на свет ребенка», — рассуждает главный раввин России Берл Лазар [6].

Буддизм принимает суррогатное материнство. Он является одной из немногих религий, которая не делает деторождение моральным долгом. Лечение бесплодия и суррогатное материнство не считаются аморальными среди буддистов. Но они убеждены, что дети даются человеку в зависимости от кармы. Так, если в прошлой жизни человек был убийцей, то одним из наказаний ему в следующей жизни будет невозможность иметь детей.

«Если женщина согласна отдать ребенка и моральная сторона вопроса ее не волнует, то тогда суррогатное материнство возможно. Как вы знаете, буддизм лояльно относится ко всем процессам, которые происходят в обществе, каждый из них приносит и пользу, и вред в разной степени», — отметил замглавы Буддийской традиционной Сангхи России Буда Бадмаев [7].

Индуизм допускает суррогатное материнство, но предпочитает, чтобы яйцеклетка и сперма происходили от супружеской пары, которая будет воспитывать ребенка. Дети очень важны для индуистских семей, поэтому они, как правило, соглашаются на лечение бесплодия и суррогатное материнство.

В целом, религии относятся к суррогатному деторождению с осторожностью, так как этот процесс сопряжен с рядом трудностей для ребенка и родителей.

Законы, регулирующие отношения в сфере суррогатного материнства в разных странах

В настоящее время в Европейском союзе отсутствует единый законодательный акт, который регулировал бы сферу суррогатного материнства. Законодательство же отдельных стран, входящих в ЕС, можно разбить на три группы:

- суррогатное материнство запрещено законом (Австрия, Швеция, Германия, Италия, Мальта, Португалия, Хорватия, Испания, Франция);
- суррогатное материнство разрешено по закону, но в стране нет правовой базы, которая бы регулировала суррогатное материнство (Бельгия, Кипр, Чехия, Финляндия, Польша, Дания, Венгрия, Люксембург, Латвия, Литва, Нидерланды, Ирландия, Эстония, Словакия, Словения, Румыния);
- суррогатное материнство законодательно разрешено и регулируется (Болгария, Греция, Великобритания). В таких странах данный вид вспомогательных репродуктивных технологий возможен только на некоммерческой основе [8].

Суррогатное материнство запрещено по закону в мусульманских странах, таких как Пакистан, Саудовская Аравия, Турция и др., а также в Японии, Китае. Некоторые американские штаты также запрещают сурматеринство. Россия, Украина, Грузия, Армения, Казахстан и многие штаты США узаконили этот тип репродукции, чем с успехом пользуются бесплодные пары [9].

Нужно отметить, что почти все страны предоставляют услуги суррогатного материнства только гетеросексуальным парам. У представителей нетрадиционной сексуальной ориентации получится прибегнуть к данному способу репродукции только в Канаде и США.

Что касается законодательства Республики Беларусь по отношению к данному виду репродуктивных технологий, то только в августе 2006 г. в стране впервые законодательно утверждена возможность получения услуги суррогатного материнства. В целях дальнейшего развития регулирования сурматеринства 7 января 2012 г. принят закон «О вспомогательных репродуктивных технологиях».

Закон закрепляет определение понятий «суррогатная мать» и «суррогатное материнство» и устанавливает, что матерью при таком способе репродукции является женщина, заключившая договор с суррогатной матерью, а отцом — супруг этой женщины. Согласно статье 55 Кодекса о браке и семье, если отцовство не установлено, то права и обязанности ребенка целиком возлагаются на мать и ее родственников. Суррогатная мать или кто-либо из участников договора не могут оспорить материнство.

Этим законом определены условия и порядок применения сурматеринства, требования,

предъявляемые к сурматери, а также ее права и обязанности [10].

Так, суррогатной матерью может быть женщина, состоящая в браке, в возрасте от 20 до 35 лет, без медицинских противопоказаний к данному виду репродуктивных технологий, имеющая своего ребенка. Также женщина должна быть дееспособной, не привлекавшейся к уголовным делам, никогда не лишавшейся родительских прав и никогда не удочерявшей (усыновлявшей) ребенка. Согласно белорусскому законодательству, суррогатная мать не может вынашивать ребенка, зачатого с использованием ее яйцеклетки, поэтому если возникает необходимость в донорской яйцеклетке, она должна принадлежать другой женщине.

Суррогатная мать имеет право на:

- обеспечение условий для проживания, условий для вынашивания ребенка;
- оказание услуг по договору на коммерческой основе или на безвозмездной основе;
- возмещение расходов на медицинское обслуживание, питание, проживание в период вынашивания, родов и в послеродовой период;
- государственные пособия, которые назначаются в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Суррогатная мать имеет также обязанности:

- предоставлять женщине, заключившей с ней договор, информацию о протекании беременности и состоянии своего здоровья, проходить медосмотры в установленные сроки, выполнять все назначения лечащего врача;
- передать женщине, заключившей с ней договор, рожденного ребенка в установленный срок;
- не распространять информацию о заключении договора суррогатного материнства и об участниках договора [11].

Договор сурматеринства может быть заключен на некоммерческой основе, только если суррогатная мать является родственницей женщины, заключившей с ней договор.

Украинский и российский законы по отношению к суррогатному материнству почти не отличаются от законодательства Республики Беларусь и также полностью закрепляют права генетических родителей при таком виде репродуктивных технологий.

Возможностью воспользоваться вспомогательными репродуктивными технологиями могут даже одинокие мужчины. Для этого нужно информированное согласие на медицинское вмешательство.

Выбирать пол ребенка в России родители не имеют права, кроме случаев, когда есть возмож-

ность наследования генетических заболеваний, связанных с полом. Граждане могут заморозить свои половые клетки и ткани репродуктивных органов за счет своих средств. Донором может стать психически и физически здоровый человек от 18 до 35 лет [12].

Украинские законы позволяют выбрать пол ребенка и доноров яйцеклеток, причем как по фото, так и при личном знакомстве.

Стоимость суррогатного материнства в разных странах мира

Чтобы выяснить стоимость услуги суррогатного материнства в разных странах мира, нами были проанализированы цены на данную коммерческую услугу, а также особенности легализации ребенка и качество медицины (таблица 1).

Основные проблемы, связанные с практикой суррогатного материнства

В отношении суррогатного материнства возникает множество этических и социально-правовых проблем, связанных с социальной справедливостью, правами женщин, благополучием детей и биоэтикой [13].

Этические моменты: ежедневно от осложнений, связанных с беременностью или родами, в мире умирают около 830 женщин. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. около 303 тыс. женщин умерли во время или после беременности и родов. Следовательно, риски для жизни от суррогатного материнства не являются незначительными и могут даже превышать риски нормальной беременности из-за более высокой распространенности многоплодных и кесаревых сечений. Суррогатные матери также могут сталкиваться с психологическими проблемами, связанными с отрывом от рожденного ею ребенка.

Феминистки также утверждают, что суррогатное материнство является посягательством на достоинство женщины и право на автономию над своим телом.

Социально-правовые моменты: в коммерческом суррогатном материнстве часто пренебрегают правами ребенка, поскольку ребенок становится простым товаром в рамках экономической сделки товара и услуги. А высокая стоимость данной услуги позволяет воспользоваться ею только богатым слоям общества.

В практике суррогатного материнства были случаи рождения ребенка-инвалида или многоплодной беременности, что не обсуждается в договоре. Также может возникнуть ситуация развода или смерти генетических родителей до рождения ребенка, что тоже не упоминается в договоре.

Таблица 1. Стоимость суррогатного материнства, легализация ребенка и качество медицины в разных странах мира

Table 1. Cost of surrogacy, child legalization and quality of medicine in different countries of the world

Страна	Качество медицины	Стоимость	Особенности легализации ребенка	Преимущества
Беларусь	Достаточно высокий уровень	20–25 тыс.€	Сразу выдается свидетельство о рождении	Низкая стоимость. Достаточно высокий уровень медицины. Суррогатная мать имеет славянскую внешность и менталитет
Россия	Достаточно высокий уровень	55–80 тыс.€	Отказ сурмамы от материнства, выдается свидетельство о рождении	Гражданство. Применение репродуктивных технологий, в том числе для одиноких мужчин
Украина	Достаточно высокий уровень	50–80 тыс.€	Выдается свидетельство о рождении	Гражданство. Разрешен выбор пола ребенка. Возможность выбрать доноров яйцеклеток, причем как по фото, так и при личном знакомстве. Возможность провести роды в других странах
Греция	Достаточно высокий уровень	70–85 тыс.€	Упрощенное усыновление	Законы Греции разрешают применение репродуктивных технологий для гомосексуальных пар в Европе
Чехия	Высокий уровень	60–85 тыс.€	Отказ сурмамы от материнства, упрощенное усыновление. Сурмама может оставить ребенка себе. Агентства по поиску суррогатных матерей не работают в одной связке с репродуктивными клиниками	Гражданство
Грузия	Средний уровень	35–60 тыс.€	Сразу выдается свидетельство о рождении, отказ сурмамы не нужен. Сильные традиции, которые против суррогатного материнства. Особенности фенотипа женщин, которые могут не подойти тем, кому кроме суррогатного материнства необходим также донор яйцеклеток	Гражданство
Канада	Очень высокий уровень	100–110 тыс. €	Сразу выдается свидетельство о рождении	Гражданство. Законы разрешают применение репродуктивных технологий для гомосексуальных пар. Очень высокий уровень медицины
США	От среднего до очень высокого уровня	110–180 тыс. €	Сразу выдается свидетельство о рождении. Нет компаний с полным циклом услуг: медицинскими аспектами занимаются клиники, а суррогатными матерями — агентства, и между ними нет четкого взаимодействия. Высокая цена репродуктивных услуг	Гражданство. Применение репродуктивных технологий для одиноких женщин и одиноких мужчин, а также для гомосексуальных пар. Разрешен выбор пола ребенка

Заключение

Социальная ценность суррогатного материнства как способа продолжения рода очевидна. В условиях низкой продолжительности жизни, увеличения числа бесплодных браков, старения наций ряда стран мира данный способ репродукции позволяет снять напряженность демографической ситуации. Если речь идет о коммерческом договоре, институт суррогатного

материнства решает экономические проблемы у определенной категории граждан.

Таким образом, проведенный обзор литературы показал, что высокая стоимость медицинских манипуляций, юридические аспекты и религиозные проблемы рождения ребенка с помощью метода суррогатного материнства не являются препятствиями для дальнейшего развития данного вида репродуктивных технологий.

Список литературы

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, et al. Glossary on ART Terminology, 2009. Fertility and Sterility. 2009;(5):78-89. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/ru/
2. Чеченкова ЕВ, Зарянкина АИ. Институт суррогатного материнства в современном обществе. Часть 1. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(3):5-11. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/257>
3. Институт христианской психологии. Статьи и книги протоиерея Андрея Лоргуса. Зачем нужны дети, или Миф об инстинкте материнства. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Май 31]. Режим доступа: http://fapsyrou.ru/library/lorgus/zachem_nuzhny_deti_2859/
4. Объединенная Церковь Христиан Веры Евангельской в Республике Беларусь. Официальный сайт. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: <https://xn--b1agz2ae.xn--90ais/>
5. Духовное управление мусульман Российской Федерации. Семья как основа национальной безопасности государства [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 Апрель 12]. Режим доступа: <http://www.dumrf.ru/upravlenie/speeches/8015>
6. Главный раввинат России. Официальный сайт [Электронный ресурс]. [дата обращения: 2020 Апрель 12]. Режим доступа: <http://ravvinat.ru/ru>
7. Буддийская традиционная сангха России. Официальный сайт. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: <https://sangharussia.ru/>
8. A Comparative Study on the Regime of Surrogacy in EU Member States. The European Parliament [Electronic resource].

[date of access 2020 Май 15]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2013/474403/IPOL-JURI_ET\(2013\)474403_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2013/474403/IPOL-JURI_ET(2013)474403_EN.pdf)

9. Blauwhoff R, Frohn L. International Commercial Surrogacy Arrangements: The Interests of the Child as a Concern of Both Human Rights and Private International Law. In: Paulussen C, Takacs T, Lazić V, Van Rompuy B, eds. *Fundamental Rights in International and European Law*. T.M.C. Asser Press, The Hague. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-6265-088-6_10

10. Закон Республики Беларусь «О вспомогательных репродуктивных технологиях», 7 января 2012 г. № 341-3 [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: https://kodeksy-by.com/zakon_rb_o_vspomogatelnyh_reproduktivnyh_tehnologiyah.htm

11. Боннер АТ. Искусственное оплодотворение: достижения и просчеты современной медицины и человеческие драмы. *Закон*. 2015;(9):168-187. [дата обращения 2021 Апрель 16]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24363783>

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», 30 августа 2012 г. № 107н [Электронный ресурс]. [дата обращения 2020 Апрель 12]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902369756>

13. Cornell Law School. International Human Rights Policy Advocacy Clinic and National Law University, Delhi, «Should Compensated Surrogacy Be Permitted or Prohibited?». Cornell Law Faculty Publications. [Electronic resource]. 2017. 1551 p. [date of access 2020 Май 15]. Available from: <http://scholarship.law.cornell.edu/facpub/1551>

References

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, et al. Glossary on ART Terminology, 2009. Fertility and Sterility. 2009;(5):78-89. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/ru/
2. Chachankova EV, Zariankina AI. Institute of surrogate pregnancy in modern society. Part 1. *Health and Ecology Issues*. 2020;(3):5-11. [date of access 2020 Apr 12]. Available from: <https://journal.gsmu.by/jour/article/view/257> (In Russ.).
3. Institute of Christian Psychology. Articles and books by Archpriest Andrei Lorgus. Why do we need children, or the Myth about the instinct of motherhood. [Electronic resource]. [Date of access: 2020 May 31]. Available from: http://fapsyrou.ru/library/lorgus/zachem_nuzhny_deti_2859/ (in Russ.).
4. United Church of Christians of the Evangelical Faith in the Republic of Belarus. Official site. [Electronic resource]. [Date of access 2020 April 12]. Available from: <https://xn--b1agz2ae.xn--90ais/> (in Russ.).
5. Spiritual Administration of Muslims of the Russian Federation. The family as the basis of the national security of the state [Electronic resource]. [Date of access 2021 April 12]. Available from: <http://www.dumrf.ru/upravlenie/speeches/8015> (in Russ.).

6. Chief Rabbinate of Russia. Official site. [Electronic resource]. [Date of access 2020 April 12]. Available from: <http://ravvinat.ru/ru> (in Russ.).

7. Buddhist traditional sangha of Russia. Official site. [Electronic resource]. [Date of access 2020 April 12]. Available from: <https://sangharussia.ru/> (in Russ.).

8. A Comparative Study on the Regime of Surrogacy in EU Member States. The European Parliament [Electronic resource]. [Date of access 2020 Май 15]. Available from: [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2013/474403/IPOL-JURI_ET\(2013\)474403_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2013/474403/IPOL-JURI_ET(2013)474403_EN.pdf)

9. Blauwhoff R, Frohn L. International Commercial Surrogacy Arrangements: The Interests of the Child as a Concern of Both Human Rights and Private International Law. In: Paulussen C, Takacs T, Lazić V, Van Rompuy B, eds. *Fundamental Rights in International and European Law*. T.M.C. Asser Press, The Hague. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-6265-088-6_10

10. Act of the Republic of Belarus «On Assisted Reproductive Technologies», January 7, 2012 No. 341-3 [Electronic resource]. [Retrieved 2020 April 12]. Access mode: https://kodeksy-by.com/zakon_rb_o_vspomogatelnyh_reproduktivnyh_tehnologiyah.htm (In Russ.).

11. Bonner AT. Artificial insemination: achievements and mistakes of the medicine and broken lives. *Zakon*. 2015;(9):168-187. [Date of access 2021 Apr 16]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24363783> (in Russ.).

12. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation «On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use», Aug. 30, 2012 No.107n. [Electronic resource]. [Date of access 2020 April 12].

Available from: <https://docs.cntd.ru/document/902369756> (In Russ).

13. Cornell Law School. International Human Rights Policy Advocacy Clinic and National Law University, Delhi, «Should Compensated Surrogacy Be Permitted or Prohibited?». Cornell Law Faculty Publications. [Electronic resource]. 2017. 1551 p. [date of access 2020 Май 15]. Available from: <http://scholarship.law.cornell.edu/facpub/1551>

Информация об авторах / Information about the authors

Чеченкова Елена Валерьевна, ассистент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

e-mail: lenaj@mail.ru

Зарянкина Алла Ивановна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

Моторенко Наталья Викторовна, ассистент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-446X>

Elena V. Chechenkova, Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

e-mail: lenaj@mail.ru

Alla I. Zaryankina, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2508-578X>

Natalia V. Motorenko, Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6729-446X>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Чеченкова Елена Валерьевна

e-mail: lenaj@mail.ru

Elena V. Chechenkova

e-mail: lenaj@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 07.07.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 14.07.2021

Принята к публикации / Revised 16.05.2022



Причины, предрасполагающие факторы и клинические последствия спонтанного эхокардиографического контрастирования

Н. Ф. Бакалец¹, Е. С. Паремская², Д. С. Юрковский^{1,2}

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская центральная городская клиническая поликлиника, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Спонтанное эхокардиографическое контрастирование является проявлением сладж-синдрома в полостях сердца. Факторами, предрасполагающими к появлению этого феномена, считаются фибрилляция предсердий, митральный стеноз, протез митрального клапана, дилатация левого предсердия, снижение фракции выброса левого желудочка, гиперкоагуляционные состояния крови, воспалительные заболевания, дислипидемия. Спонтанное эхоконтрастирование представляет собой протромбогенное состояние и увеличивает риск тромбэмболических событий, в том числе цереброваскулярных осложнений. В настоящей статье представлен аналитический обзор литературных источников по данному феномену с целью его изучения и определения лечебной тактики в каждом клиническом случае.

Ключевые слова: спонтанное эхоконтрастирование, чреспищеводная эхокардиография, фибрилляция предсердий

Вклад авторов. Бакалец Н.Ф., Паремская Е.С., Юрковский Д.С.: концепция исследования, обзор публикаций, написание текста, обсуждение данных, редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бакалец НФ, Паремская ЕС, Юрковский ДС. Причины, предрасполагающие факторы и клинические последствия спонтанного эхокардиографического контрастирования. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):12–24. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-02>

Causes, predisposing factors and clinical implications of spontaneous echocardiographic contrast

Natalia F. Bakalets¹, Alena S. Paremskaya², Dmitrie S. Yurkovskiy^{1,2}

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Central City Clinical Polyclinic, Gomel, Belarus

Abstract

Spontaneous echocardiographic contrast is a manifestation of SLUDGE syndrome in the cavities of the heart. The factors that contribute to the emergence of this phenomenon are atrial fibrillation, mitral stenosis, mitral valve prosthesis, left atrial dilatation, decreased left ventricular ejection fraction, hypercoagulable blood conditions, inflammatory diseases, dyslipidemia. Spontaneous echo contrast is a prothrombotic condition and increases the risk of thromboembolic events, including cerebrovascular complications. This article presents an analytical review of literary sources on this phenomenon for the purpose of its study and determination of treatment tactics in each clinical case.

Keywords: spontaneous echo contrast, echocardiography, atrial fibrillation

Author contributions. Bakalets N.F., Paremskaya E.S., Yurkovskiy D.S.: research concept, review of publications, text writing, discussing data, editing, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Bakalets NF, Paremskaya AS, Yurkovskiy DS. Causes, predisposing factors and clinical implications of spontaneous echocardiographic contrast. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):12–24. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-02>

Введение

Спонтанное эхокардиографическое контрастирование представляет собой явление дискретных отражений, возникающих в крови внутри сердечных полостей без предварительной инъекции эхоконтрастных сред или жидкостей, содержащих пузырьки [1]. По внешнему виду спонтанное эхоконтрастирование делится на две категории: дымоподобное («smok-like») и недымоподобное («non-smok-like»). Дымоподобное эхоконтрастирование описывается как аморфная, закрученная светло-серая дымка. Оно наблюдается в течение всех сердечных циклов при проведении исследования. Такое явление чаще всего встречается у пациентов с дилатацией левого предсердия, митральным стенозом [2]. «Non-smok-like» контрастирование проявляется как «метель» либо дискретное рассеянное отражение в нормальных физиологических условиях. Обычно оно изменяется при дыхании и не сохраняется при всех сердечных циклах. Его интенсивность объясняется временным застоем в малом круге кровообращения.

Цель исследования

Проанализировать и систематизировать данные о причинах, предрасполагающих факторах, клинических последствиях спонтанного эхокардиографического контрастирования для определения лечебной тактики ведения пациентов.

Материалы и методы

Изучены оригинальные публикации, депонированные в ресурсах PubMed и информационного портала LIBRARY. В статье приведены собственные наблюдения в виде фотографий эхокардиографических изображений.

Результаты и обсуждение

В настоящее время используется классификация спонтанного эхоконтрастирования по D. Fatkin (1994) [3]. I (слабая) степень характеризуется наличием минимальной эхогенности в ушке левого предсердия или слегка распространяющейся на полость левого предсердия, может быть переходящей и определяться непостоянно в течение сердечного цикла, незаметна без увеличения усиления (рисунок 1). II (слабо-умеренная) степень — более густой рисунок «вихреобразного» потока по сравнению с I степенью, также распространяющегося на полость левого предсердия, различимый уже без увеличения усиления (рисунок 2). III (умеренная) степень — более густой рисунок «вихреобразного» потока в ушке левого предсердия, связанный с менее интенсивным аналогичным потоком в полости левого предсердия, может изменяться по интенсивности, но определяется постоянно в течение всего сердечного цикла (рисунок 3). IV (сильная) степень — интенсивная эхогенность и очень медленно кружащийся поток в ушке левого предсердия, обычно с аналогичной эхогенностью в полости левого предсердия (рисунок 4).

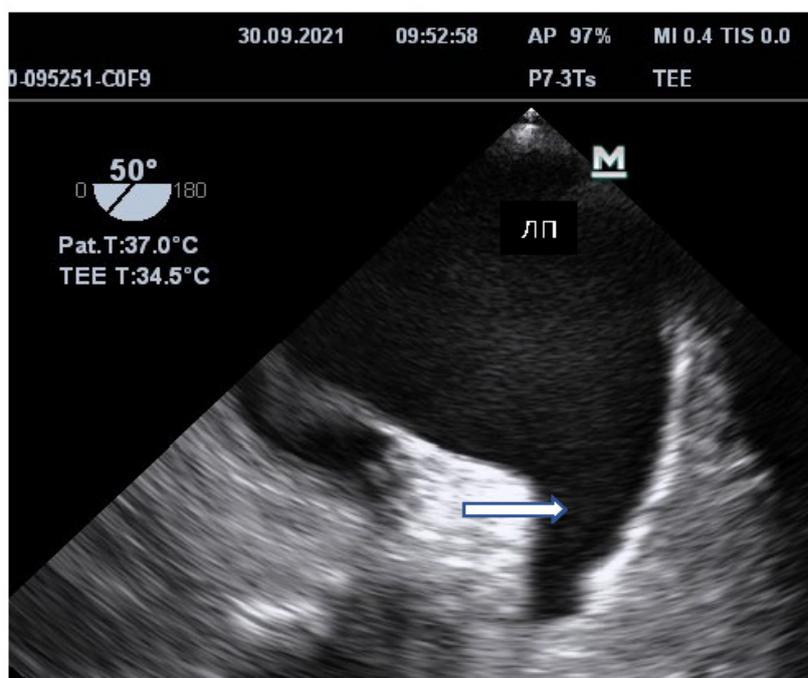


Рисунок 1. Слабая эхогенность в ушке левого предсердия (указано стрелкой): ЛП — левое предсердие
Figure 1. Weak echogenicity in the left atrial appendage (indicated by the arrow): LA — left atrium

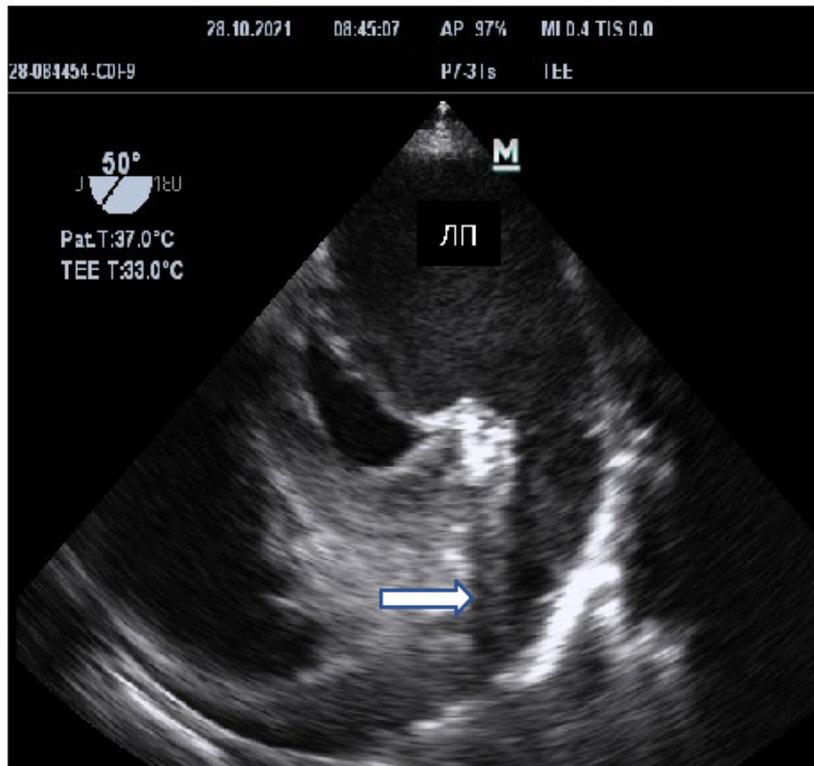


Рисунок 2. Эхогенность II степени в ушке левого предсердия (указано стрелкой): ЛП — левое предсердие
 Figure 2. Grade II echogenicity in the left atrial appendage (indicated by the arrow): LA — left atrium

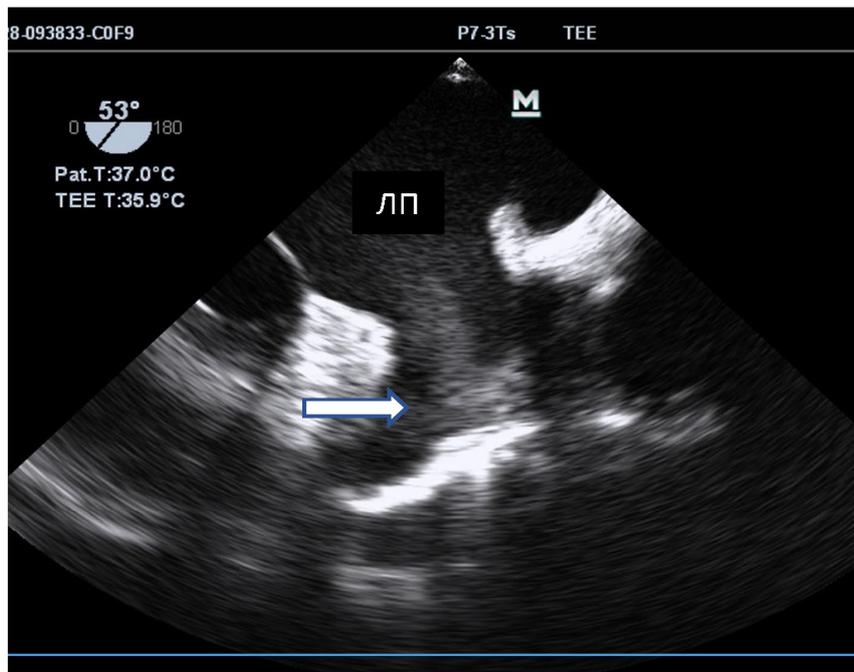


Рисунок 3. Эхогенность III степени в ушке левого предсердия (указано стрелкой): ЛП — левое предсердие
 Figure 3. Grade III echogenicity in the left atrial appendage (indicated by the arrow): LA — left atrium

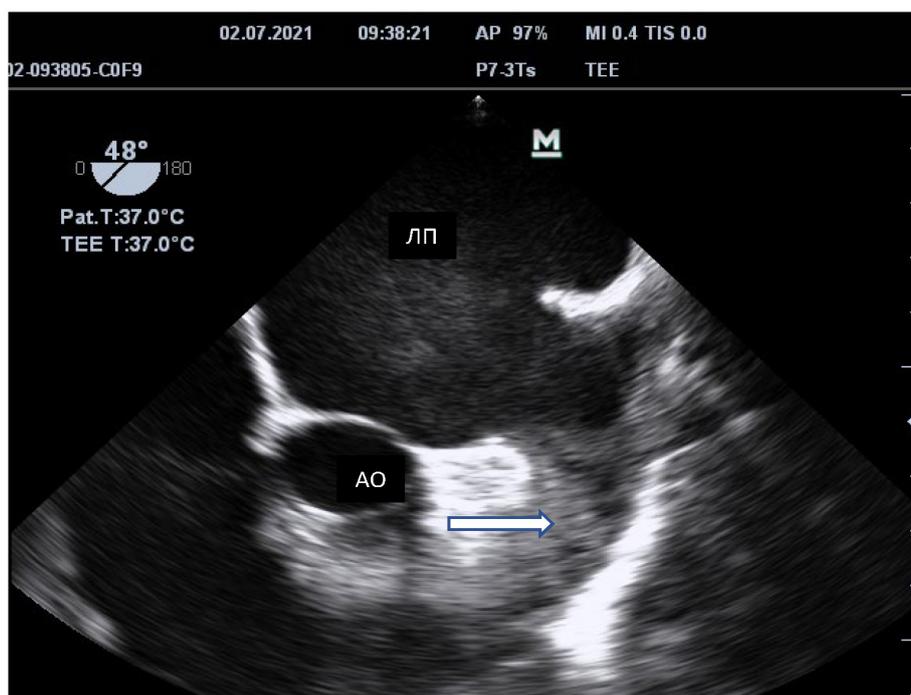


Рисунок 4. Эхогенность IV степени в ушке левого предсердия (указано стрелкой): ЛП — левое предсердие; АО — аорта
 Figure 4. Grade IV echogenicity in the left atrial appendage (indicated by the arrow): LA — left atrium; AO — aorta

Более тяжелым проявлением феномена спонтанного эхоконтрастирования является появление в ушке левого предсердия «ила» (рисунок 5). «Ил» определяется как динамическая, слоистая эхоплотность без дискретной массы на протяжении всех сердечных циклов [4]. «Ил» от тромба можно отличить при изменении положения пациента при проведении чреспищеводной

эхокардиографии (рисунок 6). При повороте пациента на правый бок эхоконтраст смещается вниз от нижней части ушка левого предсердия, распространяется на левое предсердие и проявляется как феномен спонтанного эхокардиографического контрастирования [5]. Зачастую «ил» предшествует формированию тромба (рисунок 7).

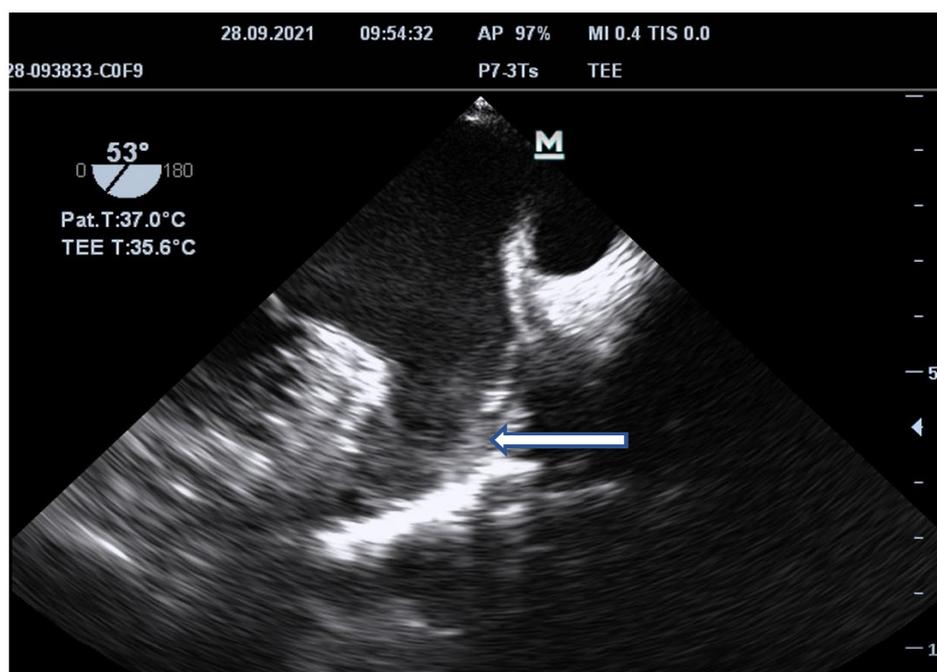


Рисунок 5. «Ил» в ушке левого предсердия (указано стрелкой)
 Figure 5. "Silt" in the left atrial appendage (indicated by the arrow)

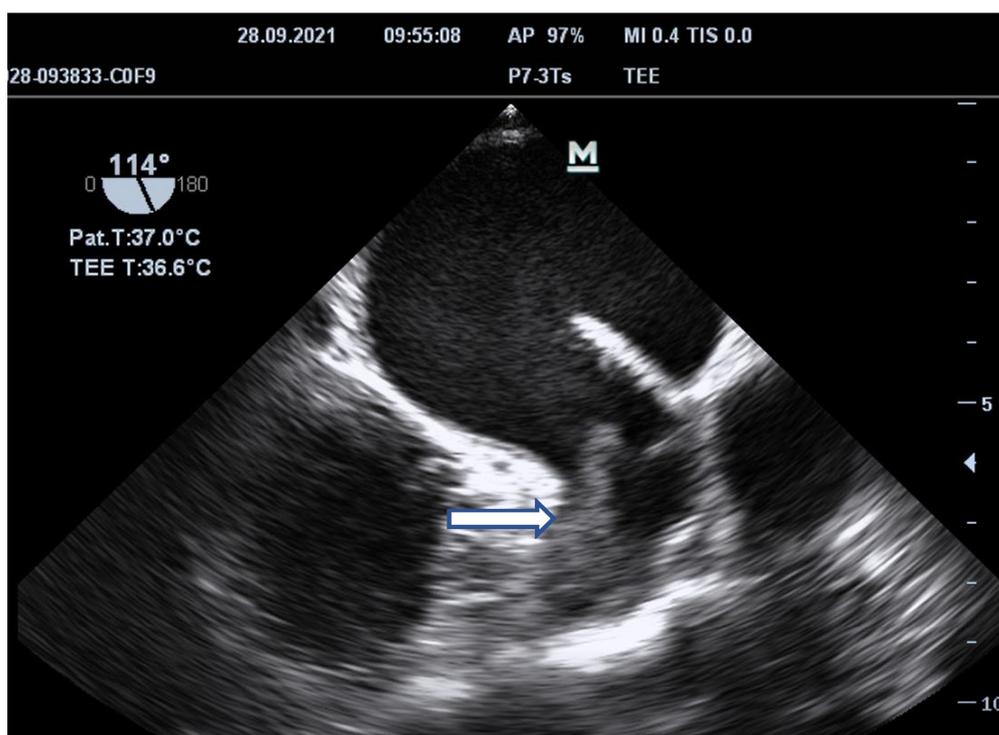


Рисунок 6. Смещение «ила» на другую стенку ушка левого предсердия (указано стрелкой) при изменении положения пациента
 Figure 6. Displacement of "silt" to the other wall of the left atrial appendage (indicated by the arrow) when the patient's position changes

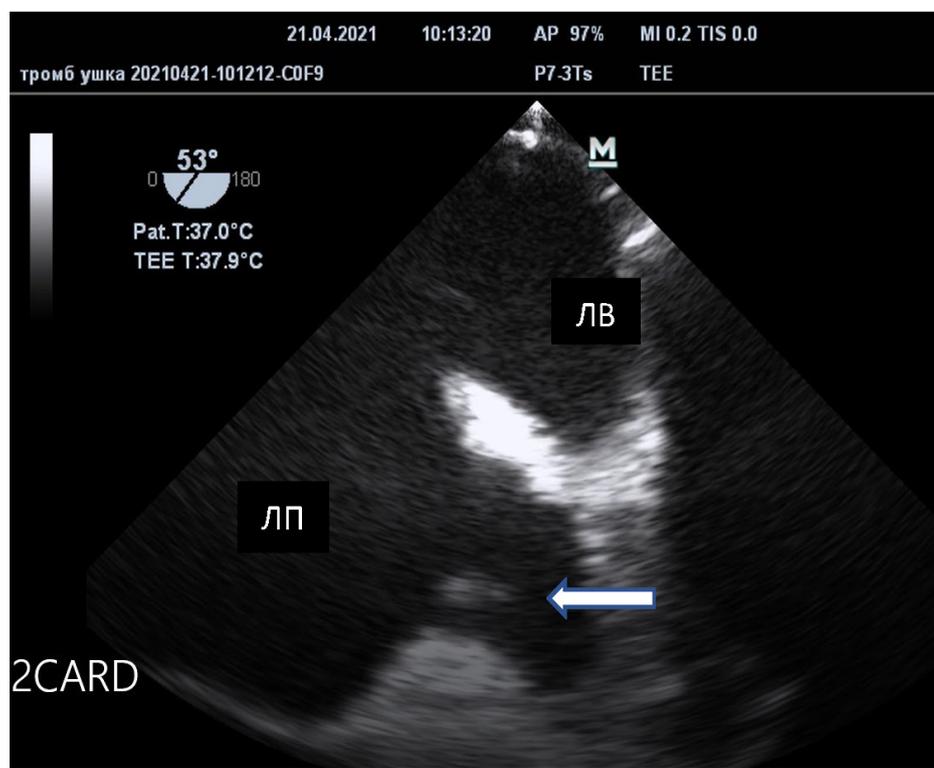


Рисунок 7. Тромб в области ушка левого предсердия (указан стрелкой): ЛП — левое предсердие; ЛВ — легочная вена
 Figure 7. Thrombus in the region of the left atrial appendage (indicated by the arrow): LA — left atrium; PV — pulmonary vein

В настоящее время доказано, что эритроциты и тромбоциты связаны с образованием спонтанного контраста. Тромбоциты сами по себе являются неэзогенными структурами, но в агрегированном состоянии они становятся эзогенными в виде плотных сгустков. Повышенная агрегация эритроцитов и повышенный уровень фибриногена могут приводить к развитию сладж-феномена и обнаружению спонтанного эхоконтрастирования. Эзогенный «дым» прежде всего объясняется взаимодействием эритроцитов и белков плазмы в условиях низкого потока и низкой скорости сдвига. В образовании агрегатов большое значение имеют интегрины, адгезины и селектины. Существует положительная корреляция между уровнем триглицеридов и уровнем фибриногена в сыворотке крови [6].

У пациентов со спонтанным эхоконтрастированием в левом предсердии агрегатов лейкоцитов и тромбоцитов в левом предсердии было больше, чем в правом ($p < 0,01$). Была выявлена прямая взаимосвязь между выраженностью спонтанного эхоконтрастирования и количеством агрегатов тромбоцитов и моноцитов [7]. Однако при этом отсутствуют нити фибрина. Это было доказано в исследовании Е. А. Вышлова и др., в котором было показано, что ферментный

препарат с тромболитическим действием «Тромбовазим» обеспечивал лизирование тромба в полости ушка левого предсердия и не приводил к исчезновению феномена спонтанного эхоконтрастирования [8]. Таким образом, сладж-феномен в полостях сердца характеризуется сепарацией крови на конгломераты, состоящие главным образом из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, и плазму в результате процессов адгезии, агрегации и агглютинации форменных элементов крови.

Спонтанное контрастирование и тромбы чаще всего образуются в ушке левого предсердия. Его невозможно адекватно визуализировать с помощью трансторакальной эхокардиографии. Ушко левого предсердия имеет трабекулярные структуры и гребешковые мышцы. Морфология этой камеры делится на 4 типа: «куриное крыло» (рисунок 8), «цветная капуста» (рисунок 9), «флюгер» (рисунок 10) и «кактус» (рисунок 11). Китайские ученые показали, что количество долей ушка левого предсердия является независимым фактором риска и имеет умеренную прогностическую ценность для риска образования тромба и спонтанного эхокардиографического контрастирования и инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий [9].

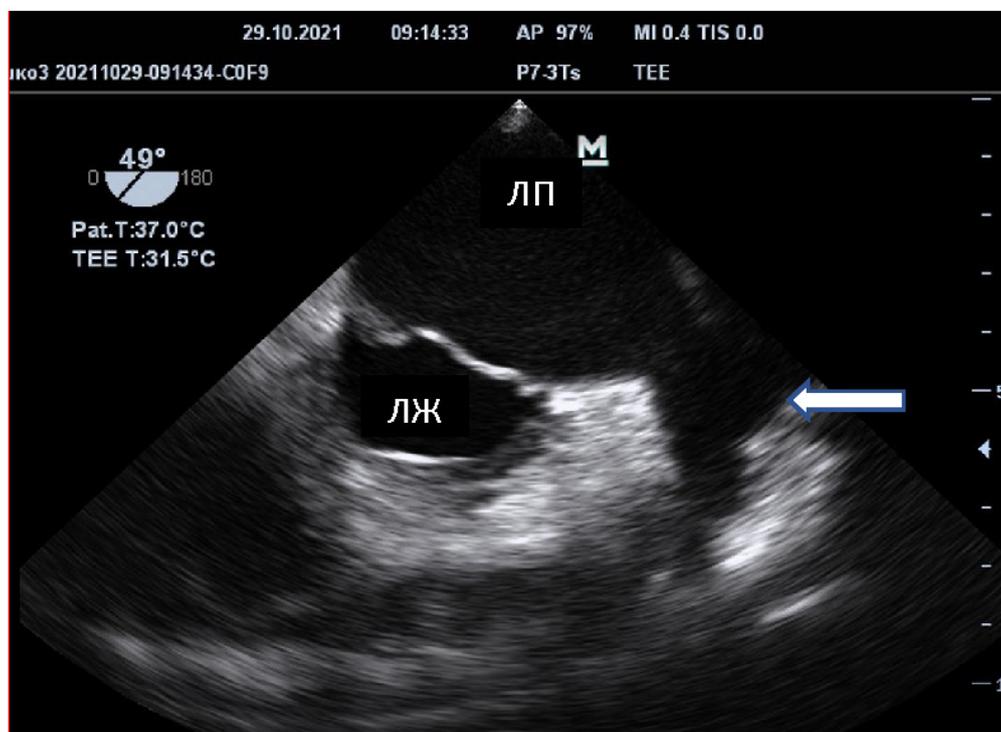


Рисунок 8. Ушко левого предсердия тип «куриное крыло» (указано стрелкой):
ЛП — левое предсердие; ЛЖ — левый желудочек

Figure 8. Left atrial appendage of the "chicken wing" type (indicated by the arrow):
LA — left atrium; LV — left ventricle

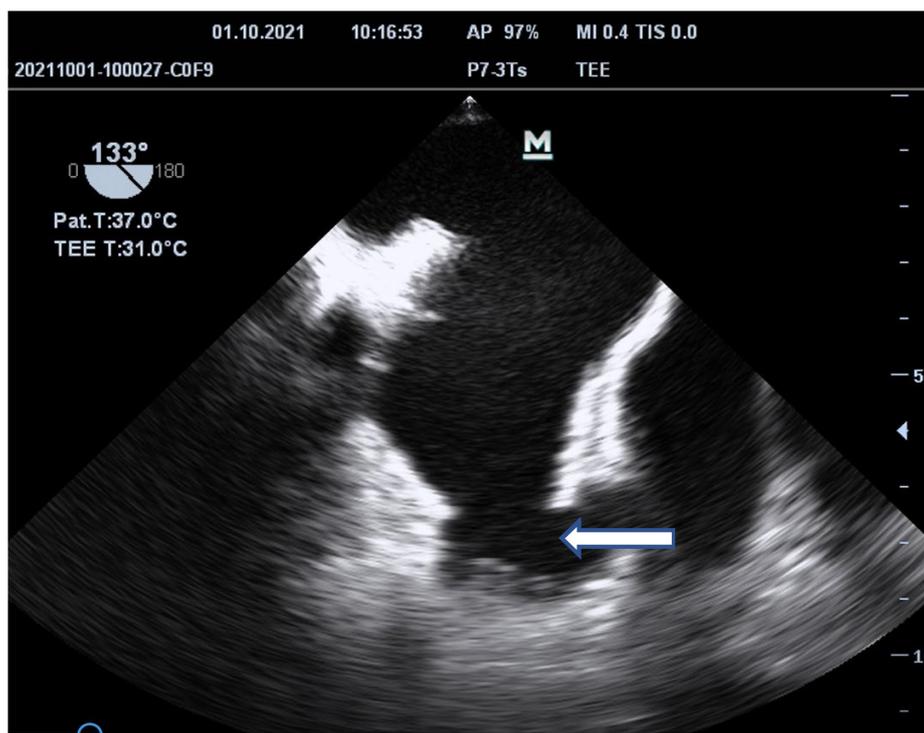


Рисунок 9. Ушко левого предсердия тип «цветная капуста» (указано стрелкой)
 Figure 9. Left atrial appendage of the "cauliflower" type (indicated by the arrow)

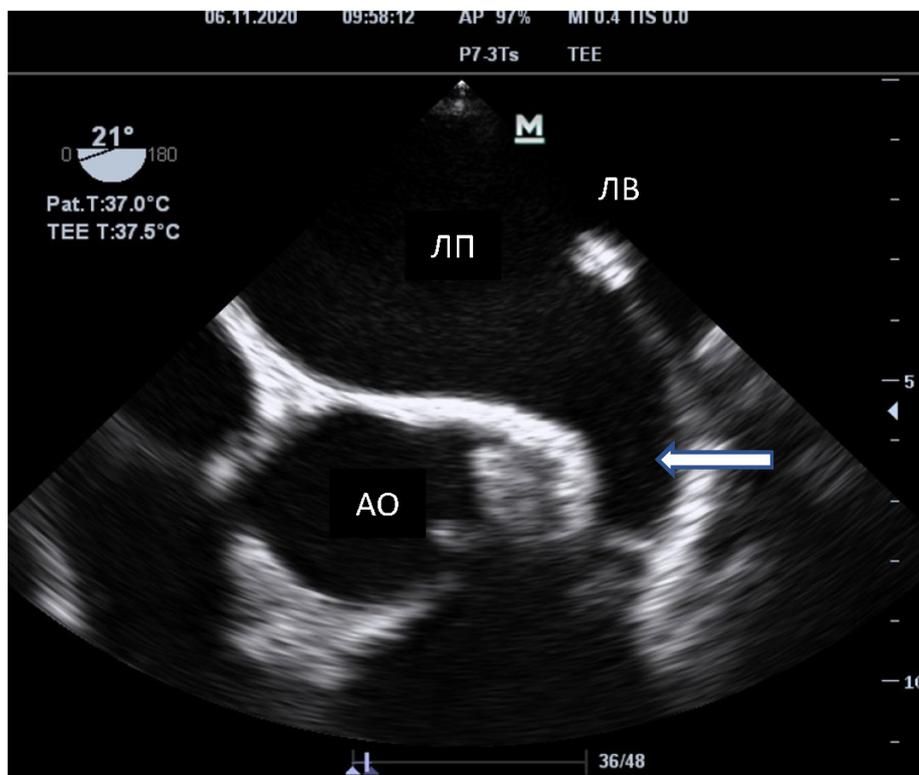


Рисунок 10. Ушко левого предсердия тип «флюгер» (указано стрелкой):
 АО — аорта; ЛП — левое предсердие; ЛВ — устье легочной вены
 Figure 10. Left atrial appendage of the "weather vane" type (indicated by the arrow):
 АО — aorta; LA — left atrium; PV — orifice of the pulmonary vein

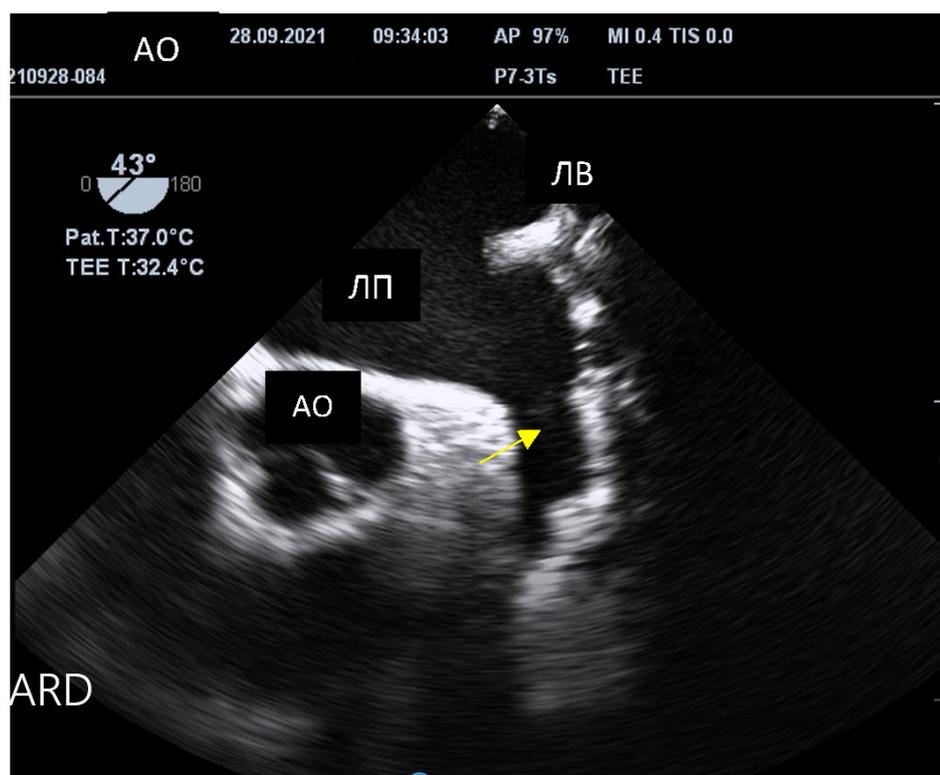


Рисунок 11. Ушко левого предсердия тип «кактус» (указано стрелкой):
 АО — аорта; ЛП — левое предсердие; ЛВ — устье легочной вены
 Figure 11. Left atrial appendage of the "cactus" type (indicated by the arrow):
 AO — aorta; LA — left atrium; PV — orifice of the pulmonary vein

Факторами, предрасполагающими к появлению феномена спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии, служат фибрилляция предсердия, митральный стеноз, протез митрального клапана, дилатация левого предсердия, снижение фракции выброса левого желудочка, нарушение сократимости миокарда, диастолическая дисфункция левого желудочка [10, 11].

Степень спонтанного эхоконтрастирования положительно коррелирует с величиной объема полости левого предсердия, снижением скорости изгнания крови из ушка левого предсердия (менее 20 см/с), уменьшением интеграла систолического компонента легочных вен, фракцией выброса ушка левого предсердия и имеет обратную взаимосвязь со степенью митральной регургитации. Чреспищеводная и трансторакальная эхокардиографии были выполнены у 129 пациентов с митральным стенозом и хронической формой фибрилляции предсердий. Многофакторный анализ показал, что уменьшение тяжести митральной регургитации, отсутствие активного оттока из ушка левого предсердия и площадь митрального клапана были независимыми предикторами образования плотного эхоконтраста (отношение шансов [OR] — 3,7; 5,4 и

0,17 соответственно; все $p < 0,02$). Интенсивность спонтанного эхоконтрастирования и отсутствие предшествующей антикоагулянтной терапии (OR — 1,74 и 4,5 соответственно; все $p < 0,05$) являются независимыми спутниками тромбов и/или недавних эмболических событий [10].

В бицентрическом ретроспективном исследовании, которое включало 159 пациентов с симптоматическим митральным стенозом, было показано, что феномен спонтанного эхоконтрастирования встречался в 34,6 % случаев. При многофакторном анализе было обнаружено, что площадь левого атриовентрикулярного отверстия и трансмитральный диастолический градиент (OR — 18753; 1, 21; 95 % ДИ 1,838–191,332; 51,064–1,376; $p = 0,013$; $p = 0,004$ соответственно) были независимо связаны с этим феноменом [11].

В исследовании В. S. Lowe и др. ретроспективно исследовали в общей сложности 340 пациентов, которым была выполнена чреспищеводная эхокардиография по поводу фибрилляции предсердий. У 18 % был выявлен тромб в ушке левого предсердия, у 25 % — спонтанное эхоконтрастирование, у 14 % — «ил». Последующее наблюдение было проведено через $6,7 \pm 3,7$ года. Было показано, что образование

«ила» у пациентов с фибрилляцией предсердий было независимо предсказано увеличением полости левого предсердия (отношение шансов — 4,94; 95 % ДИ 2,38–8,67; $p < 0,001$), сниженной скоростью опорожнения ушка левого предсердия (отношение шансов — 12,7; 95 % ДИ 6,11–26,44; $p < 0,001$) и снижением фракции выброса левого желудочка (отношение шансов — 12,7; 95 % ДИ 1,03–4,32; $p < 0,001$). Важным результатом этого исследования явился тот факт, что показатели тромбэмболии и смертности от всех причин в контрольной группе пациентов составили 7 и 27 %; у пациентов с эффектом спонтанного эхоконтрастирования — 12 и 18 % соответственно; в группе с наличием «ила» — 23 и 57 % соответственно; в группе с наличием тромба — 20 и 63 % соответственно. Таким образом, наибольший риск тромбэмболических осложнений был у пациентов, у которых был диагностирован выраженный сладж-феномен в ушке левого предсердия. Наличие сладж-феномена было независимо связано с тромбэмболическими осложнениями (скорректированное отношение рисков — 3,43; 95 % ДИ 1,42–8,28; $p = 0,006$) и смертностью от всех причин (скорректированное отношение рисков — 2,02; 95 % ДИ 1,22–3,36; $p = 0,007$) [12].

Ретроспективное исследование P. Bennhardt и др. показало, что пациенты с фибрилляцией предсердий и плотным спонтанным эхоконтрастом имеют высокую вероятность церебральной эмболии (22 %) и (или) смерти, несмотря на прием пероральных антикоагулянтов [13].

P. Sun, Z. H. Guo, H. B. Zhang провели метаанализ 15 исследований, в которых участвовало 6223 пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. Все исследования были оценены на наличие тромба в левом предсердии, 12 исследований — на наличие феномена спонтанного эхоконтрастирования. Объединенный анализ показал, что пациенты с высоким показателем CHA₂DS₂-VASc имели в 1,83 и 1,59 раза выше риск появления сладж-феномена и тромбоза в левом предсердии соответственно. В обзоре указано, что прогностическая ценность CHA₂DS₂-VASc увеличится, если в нее добавить такие параметры, как индекс объема левого предсердия, отрицательная скорость деформации левого предсердия в двухмерной проекции, снижение скорости клубочковой фильтрации и форма фибрилляции предсердий [14].

В исследовании S. Sadanandan, M.V. Sherrid были изучены клинические и эхокардиографические характеристики пациентов с феноменом спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии у пациентов с синусовым ритмом. Распространенность цереброваскулярных наруше-

ний у пациентов с этим феноменом была выше по сравнению с контрольной группой (пациенты того же возраста, с синусовым ритмом, левым предсердием более 40 мм, без спонтанного эхоконтрастирования) — 83 % против 56 %, $p = 0,2$. Пациенты с наличием спонтанного эхоконтраста имели большую величину левого предсердия (5,6 см против 4,9 см, $p < 0,0001$) и более низкую скорость опорожнения ушка левого предсердия (38 см/с против 56 см/с, $p = 0,001$). У 13 % пациентов был обнаружен тромб в левом предсердии. Таким образом, спонтанное эхоконтрастирование является протромбогенным состоянием и увеличивает риск цереброваскулярных осложнений [15]. Однако существует мнение, что антикоагулянтная терапия не влияет на образование спонтанного эхоконтраста в левом предсердии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий [16].

При феномене спонтанного эхоконтрастирования у пациентов с фибрилляцией предсердий повышена частота церебральных микроэмболий, которая регистрировалась с помощью транскраниального доплеровского мониторинга средних мозговых артерий. Статистически значимая более высокая частота феномена спонтанного эхоконтрастирования отмечена у пациентов с церебральной микроэмболией — 87,5 % против 33,3 % у пациентов без микроэмболических сигналов ($p = 0,016$) [17].

Спонтанное эхоконтрастирование в левых камерах сердца часто диагностируется у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. При проведении чреспищеводной эхокардиографии 101 пациенту с дилатационной кардиомиопатией спонтанное эхоконтрастирование было обнаружено в левом желудочке у 9 % пациентов, в левом предсердии — у 12 %, в ушке левого предсердия — у 40 %. Множественный регрессионный анализ показал, что более низкая частота сердечных сокращений (95 % ДИ 0,845–0,478; $p = 0,011$) и больший конечный диастолический диаметр левого желудочка (95 % ДИ 1,034–1,394; $p = 0,017$) были независимыми предикторами наличия спонтанного эхоконтраста. Более низкая фракция выброса левого желудочка (95 % ДИ 0,079–0,037; $p = 0,00001$) была единственным независимым предиктором для спонтанного эхоконтрастирования в левом предсердии. А независимыми предикторами для этого феномена в ушке левого предсердия были более низкая частота сердечных сокращений (95 % ДИ 0,030–0,003; $p = 0,018$), больший индексированный диаметр левого предсердия (95 % ДИ 0,016–0,116; $p = 0,01$) и более высокое значение С-реактивного белка в сыворотке крови (95 % ДИ 0,0026–0,031; $p = 0,027$) [18].

Были изучены факторы риска и последствия спонтанного эхоконтрастирования у пациентов, которым была назначена экстракорпоральная мембранная оксигенация из-за кардиогенного шока. Из 98 пациентов у 22 % был выявлен этот феномен. У пациентов со спонтанным эхоконтрастом была более низкая фракция выброса левого желудочка (8 % против 29 %; $p < 0,001$), более низкий индекс пульсации (соотношение разницы систолического артериального давления и диастолического артериального давления к среднему артериальному давлению). В этой группе была более высокая частота внутрисердечных тромбов (46 % против 13 %; $p = 0,002$) и инсульта (36 % против 7,9 %; $p = 0,002$). При многофакторном анализе феномен спонтанного эхоконтрастирования был единственным независимым фактором риска инсульта [19].

При восстановлении синусового ритма у 38–80 % пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий наблюдается парадоксальный феномен «оглушения», т. е. развивается механическая дисфункция левого предсердия и ушка левого предсердия. Длительность этой дисфункции составляет от одной до четырех недель. Для выявления «оглушения» левого предсердия используют такие показатели, как феномен спонтанного эхоконтрастирования, скорость выносящего потока из ушка левого предсердия, скорость менее 50 см/с волны А трансмитрального потока, фракция выброса ушка левого предсердия, интеграл «время – скорость волны А». Феномен спонтанного контрастирования чаще всего указывает на дисфункцию левого предсердия [20].

В научных публикациях имеются описания этого феномена при других заболеваниях. У 74-летней женщины, принимавшей противотуберкулезные лекарственные средства по поводу туберкулезного экссудативного перикардита, через один месяц были диагностированы аутоиммунная гемолитическая анемия и спонтанный плотный эхоконтраст в правых камерах сердца. Образцы крови показали холодовую агглютинацию. На МРТ головного мозга обнаружили множественные эмболические инфаркты и кровотечения. В данном случае произошла агрегация эритроцитов, осажденных низкой скоростью сдвига и холодовых агглютининов [21].

Описан клинический случай спонтанного эхоконтрастирования у 66-летней пациентки с посмертным диагнозом COVID-19. Женщина обратилась с жалобами на головокружение. У нее диагностировали обширное ливедо, острое повреждение почек и повреждение миокарда. Респираторные симптомы отсутствовали. На трансторакальной эхокардиографии был выявлен плотный эхоконтраст в правых камерах

сердца и дилатация правого желудочка. На основании рентгенограммы легких диагностирован небольшой ретрокардиальный инфильтрат. Д-димеры, ферритин, hs-тропонин Т, лейкоциты были повышены. У пациентки на второй день развился острый ишемический инсульт, и она умерла, несмотря на прием терапевтических доз антикоагулянтов и антиагрегантов. Гиперкоагуляция, связанная с инфекцией COVID-19, может быть следствием эндотелиального повреждения, опосредованного системой комплемента, цитокин-индуцированным системным ответом, антифосфолипидными антителами. Феномен спонтанного эхоконтрастирования указывает на застой крови в правых камерах сердца, возможно, гиперфибриногеномию, повышенную агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Интересно, что данные симптомы могут предшествовать респираторному синдрому [22].

Помимо высокочувствительного С-реактивного белка, хематрационный белок-1 моноцитов и молекулы сосудистой адгезии являются биомаркерами, которые могут помочь выделить группу пациентов с фибрилляцией предсердий и повышенным риском тромбэмболических событий [23]. Уровень НvA1с 6,1 % и более повышает риск развития образования спонтанного эхоконтраста или тромба в левом предсердии у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий (отношение шансов — 1,7; 95 % ДИ 1,01–2,98; $p = 0,045$) [24].

В нашем исследовании было показано, что спонтанный эхоконтраст чаще встречается у пациентов более старшего возраста, курильщиков, у пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких и сердечной недостаточностью. Уровень С-реактивного белка был достоверно выше в сыворотке крови у пациентов с этим явлением [25].

Заключение

Таким образом, у пациентов с выявленным феноменом спонтанного эхоконтрастирования в полостях сердца установлена повышенная частота смерти, тромбэмболических событий, церебральных микроэмболий. В настоящее время лечебная тактика при образовании спонтанного эхоконтраста до конца не разработана. Дальнейшее изучение этого явления позволит разработать программы лечения и профилактики. Зная причины, предрасполагающие факторы и учитывая патогенетические аспекты развития сладж-синдрома в полостях сердца, следует рассматривать назначение антиагрегантов, антикоагулянтов, ингибиторов фосфодиэстеразы, статинов, лекарственных средств для лечения застойной сердечной недостаточности, противовоспалительной терапии.

Список литературы

1. Aric AA, Meine AT, Folkert J, Jos RT, Roelandt C. Spontaneous echocontrast: etiology, technology dependence and clinical implications. In: Nanda NC SchlieffR, Goldberg BB, editors. *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Springer, Dordrecht; 1997. p. 65-83.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-011-5704-9_4
2. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Civelek A, Cenal AR, et al. Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol*. 1998 Nov;82(9):1066-1070.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00556-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00556-6)
3. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 15;23(4):961-969.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90644-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90644-0)
4. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Nov;27(11):1176-1183.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.08.016>
5. Usuku H, Yamamoto E, Yoshimura H, et al. Utility of postural change in differentiating sludge from thrombus in the left atrial appendage: A case report. *Echocardiography*. 2018;35:573-574.
DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.13850>
6. Kwaan HC, Sakurai S, Wang J. Rheological abnormalities and thromboembolic complications in heart disease: spontaneous echo contrast and red cell aggregation. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):529-534.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-44559>
7. Zotz RJ, Müller M, Genth-Zotz S, Darius H. Spontaneous echo contrast caused by platelet and leukocyte aggregates? *Stroke*. 2001 May;32(5):1127-1133.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.32.5.1127>
8. Вышлов ЕВ, Баталов РЕ, Марков ВА, Попов СВ. Сравнительная эффективность ферментного препарата с тромболитическим действием при внутрисердечном тромбозе и спонтанном эхоконтрастировании у больных с фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(9):71-74.
DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-9-71-74>
9. Wang F, Zhu M, Wang X, Zhang W, Su Y, et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jul 31;18(1):153.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0889-y>
10. González-Torrecilla E, AGarcía-Fernández M, Pérez-David E, JavierBermejo J, Moreno M, Delcán JL. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2000 Sep;86:529-534.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01007-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01007-9)
11. Drissi S, Sabor H, Ounsy A, Mouine N, Sabry M, et al. Predictive factors of left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis: a retrospective study of 159 patients. *Int Arch Med*. 2014 Jun;7:32.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-32>
12. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Nov;27(11):1176-1183.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.08.016>
13. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk: a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 June; 45(11):1807-1812.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.071>
14. Sun P, Guo ZH, Zhang HB. CHA₂DS₂-VASc Score as a predictor for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020 Jul;8:2020-2026.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2679539>
15. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1932-1938.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00643-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00643-4)
16. Ito T, Suwa M, Nakamura T, Miyazaki S, Hirota Y, Kawamura K. Influence of warfarin therapy on left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 1;84(7):857-859.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00451-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00451-8)
17. Грантковская АВ. Влияние кардиоверсии на показатели церебральной микроэмболии у больных с ФП неклапанной этиологии. *Медицинский альманах*. 2016;3:26-31. [дата обращения 2021 ноябрь 28]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-kardioversii-na-pokazateli-tserebralnoy-mikroembolii-u-bolnyh-s-fp-neklapannoy-etologii>
18. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Krasniqi X, Sejdiu B, Bektishi T, Grbolar A, Sadiku S. Predictors of Spontaneous Echo Contrast in Left Heart Chambers in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Slowing Down Might not Always Mean Enjoying Life. *J Cardiovasc Echogr*. 2020 Apr-Jun;30(2):93-99.
DOI: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_18_20
19. Unai S, Nguyen ML, Tanaka D, Gorbachuk N, Marhefka GD, et al. Clinical significance of spontaneous echo contrast on extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2017 Mar;103(3):773-778.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.019>
20. Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):11-22.
DOI: <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123113>
21. Kim CY, Hong SP, Choi JY. A rare cause of spontaneous echo contrast in echocardiography. *J Korean Med Sci*. 2019 Dec;34(48):308.
DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e308>
22. Chibane S, Gibeau G, Poulin F, Tessier P, Goulet M, et al. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):25-28.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02173-w>
23. Hammwöhner M, Ittenson A, Dierkes J, Bukowska A, Klein HU, et al. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Apr;232(4):581-589.
24. Kuang RR, Liu FZ, Li YP, Lin WD, Liang HS, Chen AH. Hemoglobin A1c and risk of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients. *Eur J Med Res*. 2017 Apr 21;22(1):15.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0257-x>
25. Бакалец НФ. Феномен спонтанного эхоконтрастирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21-22 нояб. 2019;5:58-60. [дата обращения 2021 ноябрь 28]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/6877>

References

1. Aric AA, Meine AT, Folkert J, Jos RT, Roelandt C. Spontaneous echocontrast: etiology, technology dependence and clinical implications. In: Nanda N.C Schliefer, Goldberg BB, editors. *Advances in echo imaging using contrast enhancement*. Springer, Dordrecht; 1997. p. 65-83. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-011-5704-9_4
2. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Civelek A, Cenal AR, et al. Predictors of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in rheumatic valve disease before and after mitral valve replacement. *Am J Cardiol*. 1998 Nov;82(9):1066-1070. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00556-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00556-6)
3. Fatkin D, Kelly RP, Feneley MP. Relations between left atrial appendage blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast and thromboembolic risk in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 15;23(4):961-969. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90644-0](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90644-0)
4. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Nov;27(11):1176-1183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.08.016>
5. Usuku H, Yamamoto E, Yoshimura H, et al. Utility of postural change in differentiating sludge from thrombus in the left atrial appendage: A case report. *Echocardiography*. 2018;35:573-574. DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.13850>
6. Kwaan HC, Sakurai S, Wang J. Rheological abnormalities and thromboembolic complications in heart disease: spontaneous echo contrast and red cell aggregation. *Semin Thromb Hemost*. 2003 Oct;29(5):529-534. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-2003-44559>
7. Zotz RJ, Müller M, Genth-Zotz S, Darius H. Spontaneous echo contrast caused by platelet and leukocyte aggregates? *Stroke*. 2001 May;32(5):1127-1133. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.str.32.5.1127>
8. Vyshlov EV, Batalov RE, Markov VA, Popov SV. Comparative efficacy of enzyme medication with thrombolytic effect in atrium thrombosis and spontaneous echo-contrast phenomenon in patients with atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(9):71-74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-9-71-74>
9. Wang F, Zhu M, Wang X, Zhang W, Su Y, et al. Predictive value of left atrial appendage lobes on left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with non-valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Jul 31;18(1):153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0889-y>
10. González-Torrecilla E, AGarcía-Fernández M, Pérez-David E, JavierBermejo J, Moreno M, Delcán JL. Predictors of left atrial spontaneous echo contrast and thrombi in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation *The American Journal of Cardiology*. 2000 Sep;86:529-534. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(00\)01007-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(00)01007-9)
11. Drissi S, Sabor H, Ounsy A, Mouine N, Sabry M, et al. Predictive factors of left atrial spontaneous echo contrast in patients with rheumatic mitral valve stenosis: a retrospective study of 159 patients. *Int Arch Med*. 2014 Jun;7:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-7682-7-32>
12. Lowe BS, Kusunose K, Motoki H, Varr B, Shrestha K, et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Nov;27(11):1176-1183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.08.016>
13. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Lüderitz B, Omran H. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk: a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging *Journal of the American College of Cardiology* 2005 June; 45(11):1807-1812. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.11.071>
14. Sun P, Guo ZH, Zhang HB. CHA₂DS₂-VASc Score as a predictor for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2020 Jul;8:2020-2026. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2679539>
15. Sadanandan S, Sherrid MV. Clinical and echocardiographic characteristics of left atrial spontaneous echo contrast in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1932-1938. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00643-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00643-4)
16. Ito T, Suwa M, Nakamura T, Miyazaki S, Hirota Y, Kawamura K. Influence of warfarin therapy on left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1999 Oct 1;84(7):857-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(99\)00451-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(99)00451-8)
17. Grantkovskaya AV. Influence of cardioversion on parameters of cerebral microembolia in patients with atrial fibrillation of nonvalvular etiology. Medical literary miscellany. 2016;3:26-31. [date of access 2021 November 28]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-kardioversii-napokazateli-tserebralnoy-mikroembolii-u-bolnyh-s-fibrillyatsiyepredrediy-neklapannoy-etilogii> (in Russ.).
18. Bakalli A, Georgievska-Ismail L, Krasniqi X, Sejdiu B, Bektishi T, Grbolar A, Sadiku S. Predictors of Spontaneous Echo Contrast in Left Heart Chambers in Patients with Dilated Cardiomyopathy: Slowing Down Might not Always Mean Enjoying Life. *J Cardiovasc Echogr*. 2020 Apr-Jun;30(2):93-99. DOI: https://doi.org/10.4103/jcecho.jcecho_18_20
19. Unai S, Nguyen ML, Tanaka D, Gorbachuk N, Marhefka GD, Hirose H, Cavarocchi NC. Clinical significance of spontaneous echo contrast on extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2017 Mar;103(3):773-778. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.019>
20. Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1):11-22. DOI: <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123113>
21. Kim CY, Hong SP, Choi JY. A rare cause of spontaneous echo contrast in echocardiography. *J Korean Med Sci*. 2019 Dec;34(48): 308. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e308>
22. Chibane S, Gibeau G, Poulin F, Tessier P, Goulet M, Carrier M, Lanthier S. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Jan;51(1):25-28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02173-w>
23. Hammwöhner M, Ittenson A, Dierkes J, Bukowska A, Klein HU, Lendeckel U, Goette A. Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Apr;232(4):581-589.
24. Kuang RR, Liu FZ, Li YP, Lin WD, Liang HS, Chen AH. Hemoglobin A1c and risk of left atrial thrombus and spontaneous echo contrast in non-valvular atrial fibrillation patients. *Eur J Med Res*. 2017 Apr 21;22(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0257-x>
25. Bakalets NF. Phenomenon of spontaneous echo contract of the left atrium in patients with atrial fibrillation. V: Topical problems of medicine: collection of scientific articles. Republican scientific and practical conference with international participation, Gomel, November 21-22. 2019;5:58-60. [date of access 2021 November 28]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/6877> (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Бакалец Наталья Федоровна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической терапии и общеврачебной практики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6356-1177>

e-mail: natalya.bakalets@gmail.com

Паремская Елена Сергеевна, заведующий отделением ультразвуковой диагностики, ГУЗ «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника»; главный внештатный городской специалист по ультразвуковой диагностике, Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6259-9384>

e-mail: paremsraya.y@mail.ru

Юрковский Дмитрий Сергеевич, врач ультразвуковой диагностики, ГУЗ «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника»; ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-6977>

e-mail: dimon-yrk@yandex.ru

Natalia F. Bakalets, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Therapy and General Medical Practice, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6356-1177>

e-mail: natalya.bakalets@gmail.com

Alena S. Paremskaya, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Gomel Central City Clinical Polyclinic, chief freelance city specialist in ultrasound diagnostics

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6259-9384>

e-mail: paremsraya.y@mail.ru

Dmitrie S. Yurkovskiy, diagnostic medical sonographer, Gomel Central City Clinical Polyclinic, Assistant Lecturer at the Department of Radiation Diagnostics with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0553-6977>

e-mail: dimon-yrk@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бакалец Наталья Федоровна
e-mail: natalya.bakalets@gmail.com

Natalia F. Bakalets
e-mail: natalya.bakalets@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 12.12.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 03.01.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022

УДК 614.2-053.9(048.8)

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-03>

Состояние проблемы оказания помощи пожилому населению на современном этапе развития здравоохранения

Н. В. Дмитриева

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Пациенты пожилого возраста представляют собой группу населения, которая нуждается в оказании достаточно широкого спектра медицинских и социальных услуг [1]. Установлено, что качество жизни пожилого населения неотделимо от уровня медицинского и социального обслуживания, что требует со стороны органов здравоохранения и социального обеспечения взаимно координированных усилий [2].

Ключевые слова: *пожилой человек, старение, медицинская помощь, социальная помощь, качество жизни*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: *Дмитриева НВ. Состояние проблемы оказания помощи пожилому населению на современном этапе развития здравоохранения. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):25–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-03>*

Situation with regard to the delivery of assistance to the elderly population at the present stage of healthcare development

Natalia V. Dmitrieva

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Elderly patients represent a group of population in need of a rather wide range of medical and social services [1]. It has been found that the quality of life of the elderly population is inseparable from the level of medical and social services, which requires mutually coordinated efforts from healthcare and social authorities [2].

Keywords: *elderly person, aging, medical assistance, social assistance, quality of life*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Dmitrieva NV. Situation with regard to the delivery of assistance to the elderly population at the present stage of healthcare development. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):25–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-03>*

Принятие эффективных организационных мер в сфере общественного здравоохранения, таких как качественное обеспечение питьевой водой, улучшение санитарно-гигиенической инфраструктуры, а также достижения в области вакцинации, появление эффективных антибактериальных лекарственных средств и стремительное развитие экстренной помощи при родовой деятельности позволили сократить смертность в раннем и среднем возрасте, что привело к увеличению средней ожидаемой продолжительности жизни [3].

С середины XX в. ученые отмечают прогрессирующее старение населения земного шара [4]. Ожидается, что к 2030 г. численность населения

планеты в возрасте старше 60 лет вырастет на 56 %: с 962 млн (2017 г.) до 1,4 млрд человек (2030 г.). К 2050 г. численность пожилых людей во всем мире увеличится более чем вдвое и составит 2,1 млрд человек [3].

В связи со старением населения увеличивается показатель демографической нагрузки на население трудоспособного возраста. Так, если в 2007 г. в Республике Беларусь на 1000 человек трудоспособного возраста приходилось 330 человек в возрасте старше трудоспособного возраста, то на начало 2015 г. — 412 человек [5]. Старение населения может оказывать влияние на все аспекты жизни общества, такие

как рынки труда и финансовые рынки, спрос на товары и услуги, образование, жилье, здравоохранение, долгосрочный уход, социальная защита, транспорт, информация и коммуникация, а также на структуру семей и качество связей между поколениями. Процесс старения населения сопровождается как возрастными изменениями, так и нарушениями здоровья, трудностями самостоятельного проживания, нарушениями мобильности. Также данный процесс приводит к другим ограничениям, существенно влияющим на качество жизни [4].

На протяжении последних десятилетий предлагались варианты классификации возраста для позднего периода жизни человека. По решению ООН (1980) возраст 60 лет рекомендуют рассматривать как пограничный для перехода в группу пожилых людей. Согласно классификации ВОЗ (1963), возраст 60–74 года считается пожилыми, 75–89 лет — старым, лица в возрасте 90 лет и старше — долгожители. Установлено, что молодым государством считается то, где доля пожилых в возрасте от 65 лет и старше составляет 4 %, старым — от 7 % и более [6, 7].

Возможности для увеличения продолжительности жизни человека в значительной степени зависят от такого ключевого фактора, как здоровье. Именно оно в эти дополнительно прожитые годы жизни позволяет заниматься человеку теми видами деятельности, которые представляют для него ценность, реализовать себя в той же мере, что и люди более молодого возраста. И наоборот. Плохое здоровье в эти дополнительные годы жизни создает проблемы как для самих пожилых людей, так и для общества. Таким образом, перед обществом стоит задача создавать условия для обеспечения более долгой и более здоровой жизни [3].

В настоящее время каждый десятый житель планеты является пожилым или старым человеком. Необходимо отметить, что процесс старения населения происходит значительными темпами. Стремительные структурные изменения населения в сторону увеличения популяции пожилых людей привлекают особое внимание к этой возрастной группе, так как рост заболеваемости, ограничение доходов и уменьшение социальной поддержки характеризуют данную категорию граждан как группу риска [7, 8].

Каждому человеку должно быть обеспечено здоровое старение. Для этого необходимо рассматривать его как процесс, в рамках которого важно обеспечить сохранение и повышение функциональных возможностей, а не только как отсутствие болезней. Это позволяет пожилым людям жить в соответствии со своими ценностными установками и представлениями о себе.

Функциональные возможности каждого человека определяются не только физическими и когнитивными способностями, но и его физическим и социальным окружением. Со стороны политиков и общества должно уделяться особое внимание данным аспектам [3]. Следует отметить, что в Беларуси уже выработан и успешно реализуется механизм государственной политики в интересах пожилого населения, включающий такие составляющие, как законодательство, государственные программы, система соответствующих институтов.

В последние десятилетия наблюдается общемировая тенденция к расширению медицинской и социальной помощи пожилым. Это обусловлено тем, что старость рассматривается как качественная своеобразная биологически детерминированная перестройка организма, которая характеризуется сохранением особых приспособительных функций на фоне общего их спада. Следует также рассматривать угасание психической и физической активности данной категории граждан [9, 10]. В свою очередь увеличение абсолютного числа лиц старшей возрастной группы объективно ведет к повышению численности граждан, испытывающих трудности с решением медицинских, социальных и психологических проблем.

Таким образом, число психических нарушений у пожилых людей (функциональных психозов позднего возраста и слабоумия, эндогенных и реактивных психозов, пограничных состояний и психосоматических расстройств) коррелирует с количеством пожилого населения в популяции. В этих условиях с целью повышения качества их жизни все большее внимание уделяется проблеме оказания медико-социальной помощи пожилым людям, в том числе в адаптации к изменившимся физическим, психологическим и социальным условиям [9, 11, 12].

Впервые термин «качество жизни» был использован в 1966 г. в медицинском журнале «Annals of Internal Medicine», где J.R. Elkinton опубликовал редакторскую статью под названием «Медицина и качество жизни». Его определение понятия «качество жизни» включает «благополучие», «удовлетворенность» («гармония внутри человека») и взаимоотношения личности со средой обитания («гармония между человеком и миром»). Данные понятия могут быть соотнесены с «функциональным состоянием» и «средовыми жизненными условиями» [13, 14]. Всемирная организация здравоохранения определяет качество жизни как «восприятие людьми своего положения в жизни в контексте культуральных и ценностных ориентаций и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами»

[15]. С этой точки зрения медицинское определение качества жизни — это субъективное восприятие человеком различных факторов, связанных с его здоровьем, т. е. физическим, психическим и социальным благополучием [9]. В настоящее время существуют различные определения качества жизни, но в целом они объединены общей для различных исследовательских групп концепцией [11, 16]. Понятие «качество жизни» включает все потребности человека с преимущественным акцентом внимания на субъективную точку зрения [17, 18]. Таким образом, качество жизни определяется как удовлетворенность человека своим физическим, психическим и социальным благополучием во всех аспектах его функционирования в обществе [9].

Процессы адаптации к старости могут начинаться задолго до момента фактического прекращения работы по возрасту как для мужчин, так и для женщин. Данные процессы могут протекать весьма длительно и быть болезненными и для самого человека, и для его близких родственников [16]. Значительная перестройка сознания человека также влияет на процессы старения. Изменяется род занятий человека, стиль и образ жизни, зачастую ухудшается климат в семье, жизненный тонус, что приводит к зависимости от посторонних лиц, а нередко и к более тяжелому феномену — социальной изоляции и незащищенности [1].

Сужение круга интересов и их смещение в сферу сохранения благополучия сопровождается изменением социального статуса и общественной роли, а также снижением уровня социальной поддержки и общения. Уменьшение физических и психических нагрузок помогает пожилым людям сохранить состояние их здоровья [1, 19]. При этом в стареющем обществе неуклонно растет медико-социальная значимость проблем когнитивных расстройств и деменции [20, 21, 22].

Таким образом, психологические услуги являются неотъемлемой частью организации помощи пожилым людям. Среди важных направлений такой деятельности следует отметить психологическое консультирование и психологическую коррекцию, а также разработку индивидуальной программы деятельности пожилого человека в период его жизни при различных обстоятельствах. Подобная программа способствует оценке интересов, жизненных ресурсов, развитию новых жизненных ориентиров пожилого человека, оказанию помощи в преодолении им трудностей, которые возникли в процессе его жизнедеятельности. Кроме того, с помощью психологического консультирования пожилые люди могли бы сами управлять жизненным тонусом,

рациональными привычками, устранять стрессовые состояния и т. д. [23].

Процессы старения сопровождаются ухудшением состояния здоровья человека, которые характеризуются ростом показателей как первичной, так и общей заболеваемости. Уровень заболеваемости пожилых людей в 1,7–2,0 раза выше, чем в возрасте до 40 лет [24]. Наблюдается тенденция к развитию хронических болезней множественного характера с прогрессированием и последующим развитием инвалидности [21]. А также отмечается снижение мотивации пациентов к поддержанию достаточного состояния физического и психического здоровья. Известно, что пожилые люди предпочитают мало затратные, а потому малоэффективные методы лечения, нередко отдают предпочтение самолечению. В связи с этим отмечается поздняя обращаемость за квалифицированной медицинской помощью, что приводит к инвалидизации населения с последующей потребностью в медико-социальных услугах. А это определяет последующий высокий уровень экономических затрат государства [1, 23, 25].

Следует сказать, что у пожилых пациентов зачастую развивается и усугубляется депрессивное состояние при организации интенсивного лечебного и диагностического процесса в стационарных условиях. Развитие данного состояния связано с их физиологическими особенностями. Зачастую у таких пациентов формируется ложное мнение о преждевременной выписке из стационара. В связи с появлением у пожилых пациентов устойчивого снижения настроения, двигательной заторможенности и нарушения мышления соответственно ухудшается и качество жизни. Таким пациентам очень трудно порой самостоятельно справиться с возникающими проблемами как медицинского характера, так и социальной адаптации, что требует оказания им длительной посторонней медицинской и социальной помощи на дому и в специализированных учреждениях [26].

В свою очередь государство предоставляет возможность для одиноких пациентов нетрудоспособного возраста получить медико-социальную помощь в стационарных условиях как на полном государственном обеспечении, так и за оплату на базе дома-интерната. В данном специализированном учреждении пожилые пациенты гарантировано получают качественные услуги, что позволит им поддерживать необходимый уровень жизни [27].

Первичное поступление пожилого пациента в учреждение с круглосуточным пребыванием заставляет его заново адаптироваться к окружающей обстановке, с учетом введения новых пра-

вил и норм поведения, отличных от устоявшихся в привычной жизнедеятельности. Это в свою очередь не только изменяет поведение пациента в отличном от прежнего социуме, но и вносит коррективы в мыслительные, эмоциональные сферы. Происходят личностные изменения. Безусловно, это является критическим моментом в жизни пожилых людей [28], тем более они хуже адаптируются к новым условиям пребывания, что связано со снижением адаптационных возможностей, снижением логической памяти, угасанием рефлексов, снижением концентрации внимания, сознательного контроля и приводит к значительному ухудшению качества жизни. Как правило, это проявляется в первые три года пребывания пациентов в стационаре [29]. Здесь, в круглосуточном стационаре, они испытывают зависимость от обслуживающего персонала, «соседей». Вновь образовавшийся уклад жизни «выбивает» пожилого пациента из зоны привычного комфорта.

В амбулаторных условиях медико-социальная помощь пожилым пациентам оказывается непосредственно медицинскими работниками (врач общей практики, врач-гериатр, помощник врача, медицинская сестра), а также работниками территориальных центров социального обслуживания, работниками Республиканского комитета Белорусского общества Красного Креста [30]. В настоящее время широкое развитие получили именно территориальные центры социального обслуживания как самые экономичные и приближенные к реальным нуждам пожилых пациентов учреждения [31], созданные для материально-бытового обслуживания граждан пожилого возраста и инвалидов, обеспечения

им нормальных условий жизни, организации ухода, оказания медицинской помощи, проведения систематической и целенаправленной воспитательной работы, а также для осуществления мероприятий, направленных на социально-трудовую реабилитацию граждан [32].

Проведенный анализ показал, что состояние оказания помощи пожилому населению на современном этапе развития здравоохранения требует постоянного совершенствования на организационном уровне. Адресная медико-социальная помощь, оказываемая организациями здравоохранения и социального обслуживания, должна способствовать эффективной поддержке состояния здоровья, функциональных возможностей и повышать качество жизни пожилых людей [33, 34].

В настоящее время существует неотложная потребность в разработке и применении комплексных скоординированных подходов к оказанию первичной медико-санитарной помощи, дающих возможность предотвращать или замедлять снижение физических возможностей, а в тех случаях, когда это снижение неизбежно, помогать пожилым людям смягчать его за счет расширения их функциональных возможностей. Разработка таких инновационных подходов к организации помощи лицам пожилого возраста в амбулаторно-поликлинических условиях позволит повысить качество профилактической, лечебно-диагностической и реабилитационной помощи пожилым людям, а также даст возможность объективно оценивать уровень доступности и удовлетворенности медицинской помощью этой категории населения [35].

Список литературы

1. Лобецкая АВ, Наумов ИА. Проблемы качества жизни пожилых пациентов, пребывающих в стационарных медико-социальных учреждениях (обзор литературы). *Журнал ГрГМУ*. 2017;(2):154-159. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-kachestva-zhizni-pozhilyh-patsientov-prebyvayuschih-v-statsionarnyh-mediko-sotsialnyh-uchrezhdeniyah-obzor-literatury>
2. Мороз ИН, Светлович ТГ, Калинина ТВ. Физический и психологический компоненты здоровья как характеристики качества жизни лиц пожилого и старческого возраста при разных условиях оказания медико-социальной помощи. *Клин. геронтология*. 2014;20(3/4):21-25. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/fizicheskii-i-psiologicheskii-komponenty-zdorovya-kak-harakteristiki-kachestva-zhizni-lits-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-pri-raznykh-usloviyakh-okazaniya-mediko-sotsialnoy-pomoshchi>
3. World Health Organization. A global overview of national regulations and standards for drinking-water quality. World Health Organization. 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2022 April 03]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272345>
4. Демина ЭН, Портова ЛЗ. Формы социальной работы с пожилыми гражданами (обзор литературы). *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 2017;53(1). DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-53-1-4>
5. Концепция развития гериатрической службы Республики Беларусь [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <http://gospital.by/images/Materials/2020Conceptiya.pdf>
6. Общероссийская общественная организация Федерация анестезиологов-реаниматологов России. Periоперационное ведение пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. МЗРФ. 2018; 70 с. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116013-perioperacionnoe_vedenie_pacientov_pozhilogo_i_starcheskogo_vozrasta.pdf
7. Нилов ВМ. Социология здоровья: учебное пособие. Петрозаводск; 2002. 158 с.
8. Кесаева ЖЭ, Аксенов ВВ. Роль социального работника в семейной медицине. *Семья и социальная работа*. Курск; 2008.

9. Семенова НВ, Лупинов ИВ. Анализ первичной заболеваемости невротическими, связанными со стрессом и соматоформными расстройствами населения Ленинградской области в 2000-2009 годах. В: Неврозы в современном мире. Новые концепции и подходы к терапии: сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 2011, 3-4 февр. СПб.; 2011:198-199.
10. Роиц ВД. Пожилые и стареющий социум России: выбор модели жизнедеятельности. Москва: Проспект; 2016. 336 с. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: https://biblioclub.ru/index.php?page=book_red&id=443626
11. Вассерман ЛИ, Исаева ЕР. Защитно-совладающий стиль и психологическая адаптация. В: Клинические и социально-психологические аспекты качества жизни психоневрологических больных в современном обществе: сб. тезисов научн. конф. с международным участием, Санкт-Петербург, 2003, 9-10 дек. СПб.; 2003:60-61.
12. Гаврилова СИ, Михайлова НМ. Психиатрическая помощь пожилым в первичном звене здравоохранения. Лечение и реабилитация психически больных позднего возраста. Л.; 1990. с. 87-93.
13. Elkinson JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med.* 1966 Mar;64(3):711-714. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-3-711>
14. Русаленко МГ, Мохорт ТВ, Шаршакова ТМ. Сахарный диабет 1 типа: состояние компенсации и разработка организационных технологий обучения и мониторинга. *Вестник ВГМУ.* 2011;(2):120-126. [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/7864/1/vVGMU_2011_2_120-126.pdf
15. Orley J, Kuyken W. Quality of life assessment: international perspectives // Proceedings of the Joint Meeting organized by the World Health Organization and the Foundation IPSEN in Paris, July 2-3, 1993. Heidelberg: Springer, 1994, 44 WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science and Medicine.* 1998; 46(12), p. 1569-1585.
16. Семке ВЯ. Качество жизни человека – стратегия персонологии XXI века. В: Клинические и социально-психологические аспекты качества жизни психоневрологических больных в современном обществе: Сб. тезисов научн. конф. с междунар. участием. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2003. с.183-184.
17. Акименко МА, Шустин ВА. Я.М. Пуссел основоположник нейрохирургии в России (к 125-летию со дня рождения). *Нейрохирургия.* 2001;(2):6-9.
18. Краснова ОВ, Лидере АГ. Социальная психология старости. М.: Академия; 2002. 288 с.
19. Подопригора ГМ. Качество жизни пожилых людей и организация их медико-социального обслуживания. *Медицинская сестра.* 2008;(5):15-16.
20. Распоряжение Правительства Пензенской области РФ от 20 марта 2017 г. N 115-рП «Об утверждении Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Пензенской области до 2025 года». [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/446167544>
21. Толченев БА, Кузцова НВ. Медико-социальная помощь немобильным больным пожилого возраста в условиях мегаполиса. *Успехи геронтологии.* 2009; 22(2):364-367.
22. Дворецкий ЛИ. Пожилой больной с болями в костях, суставах и мышцах. *РМЖ.* 2007;(28):2113.
23. Лукьянов ВВ. Место социальной защиты в социальной политике современных государств. Социальная работа: история, теория, технологии. М.; 2004. 192 с.
24. Пономарева ИП, Варавина ЛЮ, Титенко ТИ. Характер проблем гериатрических пациентов с соматическими неонкологическими заболеваниями в контексте паллиативной помощи. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2012;(22): 60-64.
25. Максимова СГ. Особенности функционирования и развития системы социального обслуживания лиц пожилого и старческого возраста. *Социальное обслуживание.* 2008;(2):5-24.
26. Зозуля ТВ, Ястребова МВ. Актуальные проблемы амбулаторной геронтопсихиатрической помощи. *Социальная и клиническая психиатрия.* 1998;(2):103-107.
27. Шаршакова ТМ, Подолько ВА. Особенности медико-социальной помощи пожилым в условиях реформирования здравоохранения. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-прак. конф. Гомель, 2011;1:180-181.
28. Вассерман ЛИ, Громов СА, Михайлов ВА, Лынный СД, Флерова ИЛ. Концепция реабилитации и качество жизни: преемственность и различия в современных подходах. В: Психосоциальная реабилитация и качество жизни: Сб. научных трудов СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. 2001;137:103-115.
29. Чернова ОА, и др. Терапевтическая среда в домах-интернатах для пожилых граждан и инвалидов. Под ред. К. И. Процаева [и др.]. Москва; Белгород: Белгородская обл. тип.; 2012. 172 с.
30. Ярцев СЕ, и др. Организационно-функциональная модель деятельности среднего медицинского персонала по оказанию медико-социальной помощи пожилым. *Главная медицинская сестра.* 2009;(11):19-29.
31. Денисов ИН, и др. Маркетинг в здравоохранении и проблемы организации гериатрической службы. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;(5):1-13.
32. Денисов ИН, и др. Особенности медико-социальной эффективности медицинской помощи пожилым людям в государственных и частных учреждениях здравоохранения. *Современные проблемы науки и образования.* 2012;(4):1-11.
33. Алламярова НВ. Потребности в получении медико-социальной помощи на дому одиноким и одиноко проживающим пожилых людей. *Проблемы стандартизации в здравоохранении.* 2015;(3-4). [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/potrebnoy-v-poluchenii-mediko-sotsialnoy-pomoschi-na-domu-odinokim-i-odinoko-prozhivayuschim-pozhilyh-lyudey>
34. Шмелева СВ, Тактаров, ВГ. Содержание и методика социально-медицинской работы: учебное пособие. Москва: Издательский центр «Академия», 2010; 224 с.
35. Новокрещенова ИГ, Сенченко ИК. Качество оказания медицинской помощи пожилым в амбулаторно-поликлинических условиях: по данным социологического исследования. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014;(1). [дата обращения 2022 апрель 03]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-pozhilym-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-usloviyah-po-dannym-sotsiologicheskogo>

References

1. Lobetskaya AV, Naumov IA. Problems of the quality of life of elderly patients staying in inpatient medical and social institutions (literature review). *Journal of GrSMU.* 2017;(2):154-159. [date of access 2022 April 03]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/problemy-kachestva-zhizni-pozhilyh-patsientov-prebyvayuschih-v-statsionarnyh-mediko-sotsialnyh-uchrezhdeniyah-obzor-literatury> (In Russ.).
2. Moroz IN, Svetlovich TG, Kalinina TV. Physical and psychological components of health as characteristics of the quality of life of elderly and senile people under different conditions for the provision of medical and social assistance. *Wedge gerontology.* 2014;20(3/4):21-25. [date of access 2022 April 03]. Available from: file:///C:/Users/Lib_SN/Downloads/fizicheskoy-i-psiologicheskoy-komponenty-zdorovya-karakteristiki-kachestva-zhizni-lits-pozhilogo-i-starcheskogovozrasta-v-raznyh-usloviyah-okazaniya-mediko-sotsialnoy-pomoschi.pdf (In Russ.).

3. World Health Organization. A global overview of national regulations and standards for drinking-water quality. World Health Organization. 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [date of access 2022 April 03]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272345>
4. Demina EN, Portova LZ. Forms of social work with elderly citizens (literature review). *Electronic scientific journal «Social aspects of public health»*. 2017;53(1). DOI: <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2017-53-1-4> (In Russ.).
5. The concept of development of the geriatric service of the Republic of Belarus [Electronic resource]. [date of access 2022 April 03]. Available from: <http://gospital.by/images/Materials/2020Conceptiya.pdf> (In Russ.).
6. All-Russian public organization Federation of Anesthesiologists-Resuscitators of Russia. Perioperative management of elderly and senile patients. Clinical recommendations. MHRF. 2018; 70 p. [date of access 2022 April 03]. Available from: https://www.volgmed.ru/uploads/files/2019-9/116013-perioperacionnoe_vedenie_pacientov_pozhilogo_i_starcheskogo_vozrasta.pdf (In Russ.).
7. Nilov VM. Sociology of health: Proc. Allowance. Petrozavodsk; 2002. 160 p. (In Russ.).
8. Kesaeva ZhE, Aksenov VV. The role of a social worker in family medicine. Family and social work. Kursk; 2008. (In Russ.).
9. Semenova NV, Lupinov IV. Analysis of the primary incidence of neurotic, stress-related and somatoform disorders in the population of the Leningrad Region in 2000-2009. In: Neurosis in the modern world. New concepts and approaches to therapy: a collection of abstracts of a scientific and practical conference with international participation, 2011, 3-4 February. St. Petersburg; 2011:198-199. (In Russ.).
10. Roik VD. Elderly and aging society in Russia: the choice of a model of life. Moskov: Prospekt; 2016. 336 p. date of access 2022 April 03]. Available from: https://biblioclub.ru/index.php?page=book_red&id=443626 (In Russ.).
11. Wasserman LI, Isaeva ER. Protective-coping style and psychological adaptation. In: Clinical and socio-psychological aspects of the quality of life of neuropsychiatric patients in modern society: Sat. theses of scientific. conf. with international participation, 2003, December 9-10. St. Petersburg; 2003: 60-61. (In Russ.).
12. Gavrilova SI, Mikhailova NM. Psychiatric care for the elderly in primary health care. Treatment and rehabilitation of mentally ill late age. L., 1990. p. 87-93. (In Russ.).
13. Elkinton JR. Medicine and the quality of life. *Ann Intern Med*. 1966 Mar;64(3):711-714. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-3-711>
14. Rusalenko MG, Mokhort TV, Sharshakova TM. Type 1 diabetes mellitus: the state of compensation and the development of organizational technologies for training and monitoring. *Bulletin of the Voronezh State Medical University*. 2011;(2):120-126. [date of access 2022 April 18]. Available from: https://elib.vsmu.by/bitstream/123/7864/1/vVGMU_2011_2_120-126.pdf (In Russ.).
15. Orley J, Kuyken W. Quality of life assessment: international perspectives // Proceedings of the Joint Meeting organized by the World Health Organization and the Foundation IPSEN in Paris, July 2–3, 1993. Heidelberg: Springer, 1994, 44 WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Social Science and Medicine*. 1998; 46(12). p. 1569-1585.
16. Semke VYa. The quality of human life - the strategy of personology of the XXI century. In: Clinical and socio-psychological aspects of the quality of life of neuropsychiatric patients in modern society: Sat. theses of scientific. conf. with int. participation. SPb.: NIPNI them. V.M. Bekhtereva, 2003. p. 183-184. (In Russ.).
17. Akimenko MA, Shustin VA. JI.M. Poussep the founder of neurosurgery in Russia (to the 125th anniversary of his birth). *Neurosurgery*. 2001;(2):6-9. (In Russ.).
18. Krasnova OV, Lidere AG. Social psychology of old age. M.: Academy; 2002. 288 p. (In Russ.).
19. Podoprigora GM. The quality of life of elderly people and the organization of their medical and social services. *Nurse*. 2008;(5):15-16. (In Russ.).
20. Decree of the Government of the Penza Region of the Russian Federation of March 20, 2017 N 115-rP «On Approval of the Action Strategy in the Interests of Senior Citizens in the Penza Region until 2025». [date of access 2022 April 18]. Available from: <https://docs.cntd.ru/document/446167544> (In Russ.).
21. Tolchenov BA, Kutuzova NV. Medical and social assistance to immobile elderly patients in a megalopolis. *Advances in gerontology*. 2009;22(2):364-367. (In Russ.).
22. Dvoretzky LI. An elderly patient with pain in bones, joints and muscles. *RMJ*. 2007;(28):2113. (In Russ.).
23. Lukyanov, VV. The place of social protection in the social policy of modern states. *Social work: history, theory, technology*. M.; 2004. 192 p. (In Russ.).
24. Ponomareva IP, Varavina LYu, Titenko TI. The nature of the problems of geriatric patients with somatic non-oncological diseases in the context of palliative care. *Scientific Bulletin of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2012;(22):60-64. (In Russ.).
25. Maximova SG. Features of the functioning and development of the system of social services for elderly and senile persons. *Social services*. 2008;(2):5-24. (In Russ.).
26. Zozulya TV, Yastrebova MV. Actual problems of outpatient gerontopsychiatric care. *Social and Clinical Psychiatry*. 1998;(2):103-107. (In Russ.).
27. Sharshakova TM, Podolyako VA. Features of medical and social assistance to the elderly in the context of health care reforming. In: Actual problems of medicine: collection of articles. scientific. Art. rep. scientific-practical conf. Gomel, 2011;1:180-181. (In Russ.).
28. Wasserman LI, Gromov SA, Mikhailov VA, Lyyunik SD, Flerova IL. The concept of rehabilitation and quality of life: continuity and differences in modern approaches. In: Psychosocial rehabilitation and quality of life: Sat. scientific works of SPb NIPNI them. V.M. Ankylosing spondylitis. 2001;137:103-115. (In Russ.).
29. Chernov OA, et al. Therapeutic environment in boarding houses for senior citizens and disabled people. Moscow; Belgorod: Belgorod region. Type; 2012. 172 p. (In Russ.).
30. Yartsev SE, et al. Organizational and functional model of the activity of nurses in providing medical and social assistance to the elderly. *Main nurse*. 2009;(11):19-29. (In Russ.).
31. Denisov IN, et al. Marketing in health care and the problems of organizing geriatric services. *Modern problems of science and education*. 2012;(5):1-13. (In Russ.).
32. Denisov IN, et al. Features of medical and social efficiency of medical care for elderly people in public and private health care institutions. *Modern problems of science and education*. 2012;(4):1-11. (In Russ.).
33. Allamyarova NV. The need for receiving medical and social assistance at home for lonely elderly people. Problems of standardization in health care. 2015;(3-4). [date of access 2022 April 18]. Available from: <http://gospital.by/images/Materials/2020Conceptiya.pdf> (In Russ.).
34. Shmeleva SV, Taktarov VG. The content and methodology of social and medical work [Text]: textbook. Moscow: Publishing Center «Academy», 2010. 224 p. (In Russ.).
35. Novokreshenova IG, Senchenko IK. The quality of medical care for the elderly in outpatient settings: according to a sociological study. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2014. No. 1. [date of access 2022 April 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-pozhilym-v-ambulatorno-poliklinicheskikh-usloviyah-po-dannym-sotsiologicheskogo> (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Дмитриева Наталья Владимировна, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-4324>

e-mail: dmitrievanatali1973@yandex.ru

Natalia V. Dmitrieva, Assistant Lecturer at the Department of Public Health and Health Service with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5964-4324>

e-mail: dmitrievanatali1973@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дмитриева Наталья Владимировна

e-mail: dmitrievanatali1973@yandex.ru

Natalia V. Dmitrieva

e-mail: dmitrievanatali1973@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 23.03.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 03.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Сравнительный анализ течения инфекции COVID-19 в мае 2020 и 2021 гг. в больничной организации здравоохранения

О. Л. Никифорова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести аналитическую оценку динамики состояния у пациентов с инфекцией COVID-19 в условиях больничной организации здравоохранения с учетом коморбидных заболеваний в мае 2020 и 2021 гг. и определить прогностические показатели тяжелого течения инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Ретроспективно был проведен анализ 96 медицинских карт пациентов с инфекцией COVID-19, которые прошли курс лечения в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в мае 2020 г., и 130 медицинских карт пациентов с COVID-19 — в мае 2021 г.

Результаты. Средний возраст для женщин, прошедших лечение в больничной организации здравоохранения по поводу пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в 2020 г. составил 58 лет, в 2021 г. — 64,5 года, для мужчин в 2020 г. — 58 лет, в 2021 г. — 60,5 года. Все пациенты проходили клиническое обследование согласно временным протоколам. Наиболее частым коморбидным фоном инфекции COVID-19 как в 2020 г., так и в 2021 г. явились ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет (СД), заболевания почек, ожирение. Полиморбидность в 2021 г. наблюдалась в 1,5 раза чаще по сравнению с 2020 г. ($p_{\text{Fisher}} < 0,001$). Уровни С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) статистически связаны со степенью тяжести пневмонии ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,2$; $p = 0,03$ соответственно). Уровень Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) у пациентов с легким течением пневмонии, ассоциированной с инфекцией COVID-19, в 2020 г. составил 1,58, в 2021 г. — 1,05, тогда как у пациентов с тяжелым течением в 2020 г. — 7,7, в 2021 г. — 10,63.

Заключение. В качестве доступных методов прогноза в клинической практике в отношении течения инфекции COVID-19 у коморбидных пациентов служат СРБ, ЛДГ, NLR.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, коморбидные заболевания, стационар

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Никифорова О.Л. Сравнительный анализ течения инфекции COVID-19 в мае 2020 и 2021 гг. в больничной организации здравоохранения. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):32–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-04>

Comparative analysis of the course of COVID-19 in May 2020 and May 2021 in a hospital healthcare organization

Olga L. Nikiforova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To perform an analytical assessment of the dynamics of COVID-19 patients' state in the conditions of a hospital healthcare organization taking into account their comorbid diseases in May 2020 and May 2021, and to determine the prognostic indicators for a severe course of COVID-19.

Materials and methods. 96 medical records of COVID-19 patients who had undergone treatment at Gomel City Clinical Hospital No. 3 in May 2020 and 130 medical records of COVID-19 patients who had undergone treatment in May 2021 were retrospectively analyzed.

Results. The average age of women treated for pneumonia associated with COVID-19 at the hospital healthcare organization in 2020 was 58 years, in 2021 – 64.5 years, of men in 2020 – 58 years, in 2021 – 60.5 years. All patients underwent clinical examination according to temporary protocols. The most common COVID-19 comorbid background diseases in both 2020 and 2021 were coronary artery disease (CAD), arterial hypertension (AH), non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus (DM), kidney disease, and obesity. Polymorbidity in 2021 was observed 1.5 times more often than in 2020 ($p_{\text{Fisher}} < 0.001$). C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) levels are statistically

associated with the severity of pneumonia ($r_s=0.33$; $p<0.001$ and $r_s=0.2$; $p=0.03$, respectively). The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) level in patients with a mild course of pneumonia associated with COVID-19 in 2020 was 1.58, in 2021 – 1.05, while in patients with a severe course in 2020 – 7.7, in 2021 – 10.63.

Conclusion. CRP, LDH and NLR serve as available methods for predicting the course of COVID-19 in comorbid patients in clinical practice.

Keywords: COVID-19, comorbid diseases, hospital

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Nikiforova OL. Comparative analysis of the course of COVID-19 in May 2020 and May 2021 in a hospital healthcare organization. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):32–40. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-04>

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции, зарегистрированная Всемирной организацией здравоохранения 11 марта 2020 г., несмотря на целый ряд профилактических мероприятий, продолжает распространяться [1]. Многие страны переживают третью или четвертую вспышки заболеваемости, обусловленной вирусом семейства SARS-COV-2. По данным JHU CSSE, на 08.02.2022 г. в мире инфекцией COVID-19 заболели 397 963 515 человек, умерло — 5 753 381. В Республике Беларусь было инфицировано 788 934 человека, умерли — 6 175, выздоровели — 775 634 человека [2]. Наиболее неблагоприятными по заболеваемости и смертности от инфекции COVID-19 являются Соединенные Штаты Америки (США), в которых заболели 76 853 7 612 человек, умерло — 905 544, а также Индия, где заболели 42 339 611 человек, умерло — 504 062, и Бразилия: заболели 26 616 014 человек и умерло — 632 946 [2].

За период пандемии коронавирусной инфекции было проведено огромное количество исследований, посвященных геномным характеристикам вируса, его изменчивости, патогенезу, эпидемиологии, факторам риска заболеваемости, характерной клинической картине, диагностике, лечению, реабилитации и вакцинопрофилактике [3, 4].

Вирусы семейства SARS-COV-2, как и другие РНК-вирусы, обладают адаптивными мутациями, приводящими к изменению патогенного потенциала вируса и, как следствие, к изменению клинической картины, взаимодействия с иммунной системой, невосприимчивости к вакцине против вируса [5, 6]. Генетическая эволюция SARS-COV-2 привела к появлению таких вариантов вируса, как Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2) и Омикрон [5, 6]. Для каждого из вариантов характерны свои отличительные способности.

К клиническим проявлениям инфекции COVID-19 относят не только поражение респираторной системы, но и поражение сердечно-со-

судистой, нервной систем, почек, желудочно-кишечного тракта, свертывающей системы крови [1, 4, 5, 6]. Наиболее часто в клинической практике кроме поражения респираторного тракта встречается поражение сердечно-сосудистой системы, которое проявляется как в виде обострения имеющейся у пациента патологии (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности), так и острого COVID-19-ассоциированного сердечно-сосудистого синдрома [7, 8]. Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром представлен аритмиями, острым повреждением миокарда, фульминантным миокардитом, выпотным перикардитом, сердечной недостаточностью и тромботическими осложнениями [7, 8].

Наибольшее практическое значение имеет определение прогностических параметров тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекции COVID-19. К таким параметрам относят уровень интерлейкина-6, прокальцитонина, ферритина, С-реактивного белка (СРБ), Д-димеров, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) — отношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови, наличие и характер коморбидной патологии, присутствующей у пациентов [9, 10, 11, 12, 13].

Цель исследования

Провести аналитическую оценку динамики состояния у пациентов с инфекцией COVID-19 в условиях больничной организации здравоохранения с учетом коморбидных заболеваний в мае 2020 и 2021 гг. и определить прогностический параметр тяжелого течения инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Автором ретроспективно был проведен анализ 96 медицинских карт пациентов с инфекцией COVID-19, которые прошли курс лечения в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в мае 2020 г., и 130 медицинских карт пациентов с COVID-19 — в мае 2021 г. Дизайн исследова-

ния — ретроспективное, поперечное. Критерий включения: наличие подтвержденной инфекции COVID-19.

В наблюдаемых группах пациентов в 2020 и 2021 гг. преобладали женщины — 60 чел. (62,5 %) и 85 чел. (64,9 %) соответственно, мужчин в 2020 г. было 36 (37,5 %), в 2021 г. — 46 (35,1 %).

Медиана возраста для женщин в 2020 г. составила 58 лет [45; 66], в 2021 г. — 64,5 года [56; 78,5]; для мужчин в 2020 г. — 58 лет [39; 64], в 2021 г. — 60,5 года [50,3; 70]. Распределение по возрасту пациентов с инфекцией COVID-19 в 2020 и 2021 гг. представлено в таблице 1.

Таблица 1. Возрастное распределение пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и мае 2021 г.
Table 1. Age distribution of the COVID-19 patients in May 2020 and May 2021

Возраст пациентов	Абсолютное число за май 2020 г. (n = 96), %	Абсолютное число за май 2021 г. (n = 130), %
18–29 лет	3 (3,1 %)	2 (1,5 %)
30–39 лет	14 (14,6 %)	10 (7,7 %)
40–49 лет	14 (14,6 %)	11 (8,5 %)
50–59 лет	23 (24 %)	26 (20 %)
60–69 лет	25 (26 %)	35 (26,9 %)
70–79 лет	12 (12,5 %)	21 (16,2 %)
80–89 лет	5 (5,2 %)	23 (17,7 %)
90 лет и более	0 (0 %)	2 (1,5 %)

Как следует из данных таблицы 1, в 2020 г. большинство пациентов были в возрасте 30–49 лет и 50–79 лет, тогда как в 2021 г. — 50–89 лет, что соответствует данным мировой литературы [11].

Диагноз инфекции COVID-19 выставлялся как методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), так и методом экспресс-теста (иммунохроматографического анализа) или одновременно методами ПЦР и экспресс-теста.

Все полученные данные заносились в электронную базу данных и обрабатывались с помощью методов описательной и непараметрической статистики на базе программы «Statistica», 10.0. Данные, не соответствующие нормальному распределению, были представлены в виде медианы (Med) и верхнего-нижнего квартилей (LQ–UQ). Сравнительный анализ долевых показателей проводился с использованием точного

критерия Фишера. Различия принимались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$. Связь между тяжестью пневмонии и уровнем СРБ и ЛДГ определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

Количество пациентов, прошедших лечение в стационаре как в 2020 г., так и в 2021 г., без коморбидных заболеваний и с одним коморбидным заболеванием было почти равным. А количество пациентов, прошедших лечение в стационаре в 2021 г., с двумя, тремя и более коморбидными заболеваниями практически в два раза превышает количество пациентов в 2020 г. (рисунок 1). Полиморбидность в 2020 г. была выявлена у 47 (49 %) пациентов, а в 2021 г. в полтора раза чаще — у 97 (74,6 %) пациентов ($p_{\text{Fisher}} < 0,001$).

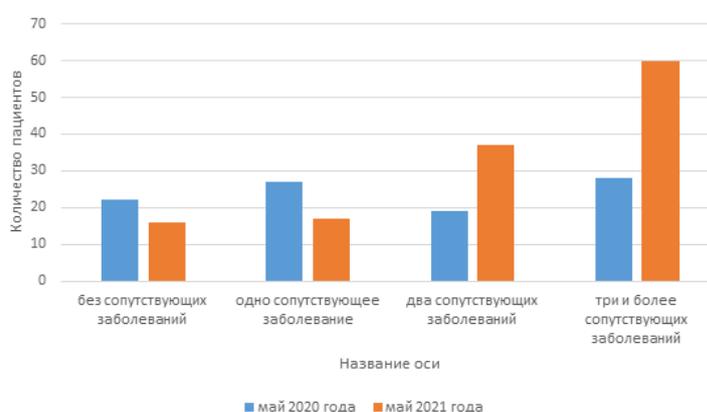


Рисунок 1. Распределение коморбидных заболеваний у пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и мае 2021 г.
Figure 1. Distribution of the comorbid diseases in the COVID-19 patients in May 2020 and May 2021

Данные о структуре коморбидной патологии у пациентов, прошедших лечение в больничной организации здравоохранения по поводу инфекции COVID-19 в 2020 и 2021 гг., представлены в таблице 2. Наиболее частыми сопутствующими

заболеваниями как в 2020, так и в 2021 г. были заболевания сердечно-сосудистой системы и печени. На втором месте располагались сахарный диабет (СД) и хроническая болезнь почек (ХБП).

Таблица 2. Структура коморбидной патологии у пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и мае 2021 г.

Table 2. Structure of the comorbid pathologies in the COVID-19 patients in May 2020 and May 2021

Сопутствующие заболевания	Абсолютное число за май 2020 г. (n = 96), %	Абсолютное число за май 2021 г. (n = 130), %
Артериальная гипертензия	45 (46,9 %)	83 (63,8%)
Ишемическая болезнь сердца	41 (42,7%)	96 (73,8 %)
Неалкогольная жировая болезнь печени	21 (21,9 %)	22 (16,9 %)
Сахарный диабет	12 (12,5 %)	17 (13,1 %)
Заболевания почек	11 (11,5 %)	45 (34,6 %)
Избыточная масса тела	8 (8,3 %)	8 (6,2 %)
Новообразования	3 (3,1 %)	—
Миокардиодистрофия	2 (2,1 %)	—
Анемия	2 (2,1 %)	4 (3,1%)
Заболевания щитовидной железы	1 (1 %)	3 (2,3 %)
Заболевания соединительной ткани	1 (1 %)	3 (2,3 %)
Бронхиальная астма	1 (1 %)	7 (5,4 %)

Такие заболевания, как АГ и ИБС у пациентов с инфекцией COVID-19, прошедших лечение в больничной организации здравоохранения, встречались в 1,5 раза чаще в 2021 г., чем в 2020 г. Заболевания почек в 3 раза чаще присутствовали у пациентов, прошедших лечение в 2021 г., и составили 34,6 %, тогда как в 2020 г. — только 11,5 %.

Структура коморбидной патологии у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 отличалась в 2020 и 2021 гг. В 2020 г. преобладали пациенты с ИБС (95 %), АГ (84 %), ХБП (32 %), избыточной массой тела (32 %), СД (11 %), синдромом гидроперикарда (5 %). В 2021 г. среди пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19 ИБС была у 100 %, АГ — у 82 %, ХБП — у 46 %, СД — у 18 %, избыточная масса тела — у 4 %. Кроме того, в 2021 г. у 61 % пациентов с тяжелым течением и 8 % пациентов со средней степенью тяжести присутствовал выпот в плевральную полость и полость перикарда, в 2020 г. данная патология в аналогичной группе отсутствовала. Синдром гидроторакса / гидроперикарда был выставлен на основании проведенного ультразвукового исследования, пункция пациентам для верификации трансудата или экссудата не проводилась из-за незначительного объема, тяжести состояния пациента, коморбидной патологии. В анамнезе пациентов отсутствуют сведения о наличии заболеваний, сопровождающихся гидротораксом и гидроперикардом, данный диагноз был выстав-

лен впервые и связан с текущей госпитализацией пациентов.

Распределение пациентов с инфекцией COVID-19 по степени тяжести в мае 2020 и в мае 2021 гг. представлено в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 3, доля пациентов с пневмонией с различной степенью тяжести в 2020 и 2021 гг. статистически значимо не различалась. В 2021 г. наблюдался рост летальных исходов по сравнению с 2020 г., который может быть обусловлен увеличением полиморбидной патологии, однако данный рост не был статистически значим ($p = 0,247$).

У пациентов с инфекцией COVID-19 в 2020 и 2021 гг. фиксировались уровни СРБ, ЛДГ и NLR как наиболее значимые и простые в определении прогностических параметров тяжелого течения инфекции COVID-19 [8, 11, 10, 10].

Уровень СРБ у пациентов с инфекцией COVID-19 оценивался по следующим значениям: нормальный (≤ 6 мг/л), увеличение до 10 норм (6–60 мг/л) и увеличение СРБ более 10 норм (> 60 мг/л).

У пациентов, находившихся на стационарном лечении в мае 2020 г. с инфекцией COVID-19 без пневмонии и пневмонией легкой степени тяжести, повышения уровня СРБ не отмечалось в отличие от пациентов, прошедших лечение в мае 2021 г. Из них у 1 (50 %) пациента уровень СРБ был в пределах нормальных значений и у 1 (50 %) — до 10 норм.

Таблица 3. Распределение пациентов с инфекцией COVID-19 по степени тяжести и времени стационарного лечения

Table 3. Distribution of the COVID-19 patients by severity and time of inpatient treatment

Степень тяжести инфекции COVID-19	Абсолютное число за май 2020 г. (n = 96), %	Абсолютное число за май 2021 г. (n = 130), %	p
Инфекция COVID-19 без пневмонии	1 (1 %)	—	0,425
COVID-19 пневмония легкой степени тяжести	4 (4 %)	2 (1,5 %)	0,405
COVID-19 пневмония средней степени тяжести	72 (75 %)	100 (77 %)	0,75
COVID-19 пневмония тяжелой степени тяжести, из них с летальным исходом	19 (20 %)	28 (21,5 %)	0,869
	6 (6 %)	15 (11,5 %)	0,232

Среди пациентов, прошедших лечение в мае 2020 г., со средней степенью тяжести пневмонии на фоне инфекции COVID-19 у 28 человек (39 %) уровень СРБ был в пределах нормальных величин, у 31 (43 %) — до 10 норм и у 13 (18 %) пациентов уровень СРБ превышал 10 норм. А среди пациентов, находившихся на лечении в мае 2021 г., с той же степенью тяжести уровень СРБ в пределах нормальных значений был у 12 (12 %) человек, до 10 норм — у 62 (62 %) и более 10 норм — у 26 (26 %) пациентов.

Среди пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне COVID-19, прошедших лечение в мае 2020 г., распределение было следующим: у 2 (11 %) уровень СРБ был в пределах нормальных величин, у 3 (16 %) — до 10 норм и у 14 (74 %) — превышал 10 норм. Среди пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне

инфекции COVID-19, находившихся на лечении в стационаре в мае 2021 г., нормальных значений уровня СРБ не было, повышение до норм наблюдалось у 4 (14,3 %) человек, а более 10 норм — у 24 (85,7 %) пациентов.

Среди умерших пациентов в мае 2020 г. повышение уровня СРБ до 10 норм было у 2 (33,3 %), более 10 норм — у 4 (66,7 %), нормальных значений не наблюдалось. Среди пациентов, умерших в мае 2021 г., у 1 (6,7 %) было повышение уровня СРБ до 10 норм, у 14 (93,3 %) — более 10 норм, нормальных значений также зафиксировано не было.

Распределение уровня СРБ в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и 2021 гг. представлено на рисунке 2.

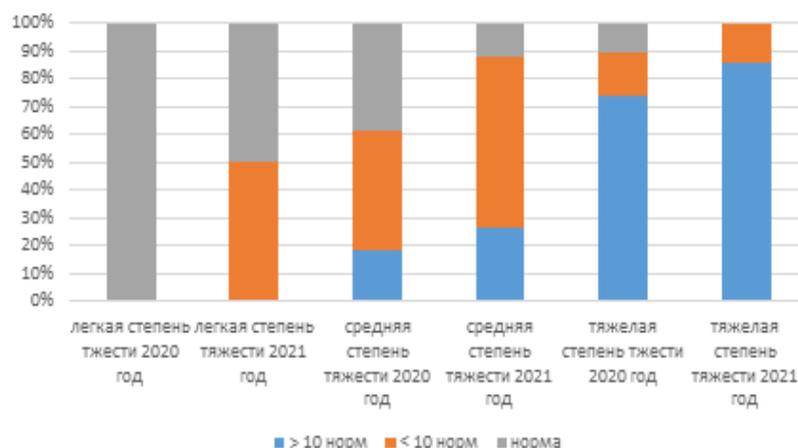


Рисунок 2. Распределение уровня СРБ в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и мае 2021 г.

Figure 2. Distribution of CRP levels depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the COVID-19 patients in May 2020 and May 2021

Из представленной на рисунке 2 диаграммы и проведенного статистического анализа видно, что в 2021 г. доля пациентов с нормальным уровнем СРБ при средней тяжести пневмонии была ниже, чем в 2020 г. (12,0 и 38,9 % соответственно, $p < 0,001$), при этом доля пациентов с уровнем СРБ < 10 норм при средней тяжести пневмонии была выше в 2021 г. (62,0 и 43,1 % соответственно, $p = 0,02$). Проведенный корреляционный анализ показал, что уровень СРБ статистически связан со степенью тяжести пневмонии ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$) и может характеризовать тяжесть течения инфекции COVID-19.

Также у всех пациентов контролировался уровень ЛДГ. Он оценивался в пределах нормальных значений (225–450 Ед/л), увеличением до 3 норм (451–1350 Ед/л) и увеличением более 3 норм (> 1351 Ед/л).

Так, у пациентов, прошедших лечение в мае 2020 г. по поводу инфекции COVID-19, без пневмонии и с пневмонией легкой степени тяжести повышения уровня ЛДГ не фиксировалось. В мае 2021 г. у 1 (50 %) пациента уровень ЛДГ был в пределах нормальных значений и у 1 (50 %) — увеличен до 3 норм.

Среди пациентов со средней степенью тяжести пневмонии COVID-19 в мае 2020 г. у 42 (58 %) человек уровень ЛДГ был в пределах

нормальных величин, у 30 (42 %) — до 3 норм, повышения уровня ЛДГ более 3 норм не отмечалось. В мае 2021 г. у 12 (12 %) пациентов со средней степенью тяжести пневмонии COVID-19 уровень ЛДГ был в пределах нормальных величин, у 84 (84 %) — до 3 норм и у 4 (4 %) — более 3 норм.

У 9 (47 %) пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне инфекции COVID-19 в мае 2020 г. уровень ЛДГ был в пределах нормальных величин, у 10 (53 %) — до 3 норм, более 3 норм зафиксировано не было. У пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне инфекции COVID-19 в мае 2021 г. нормальных значений уровня ЛДГ отмечено не было, у 20 (71,4 %) пациентов уровень ЛДГ был до 3 норм, у 8 (28,6 %) — более 3 норм.

Среди умерших пациентов в мае 2020 г. уровень ЛДГ был в пределах нормальных величин у 3 (50 %) и у 3 (50 %) уровень ЛДГ повышался до 3 норм, повышения уровня ЛДГ более 3 норм не было. Среди пациентов, умерших в мае 2021 г., у 7 (46,7 %) было повышение уровня ЛДГ до 3 норм и у 8 (53,3 %) — более 3 норм, нормальных значений зафиксировано не было.

Данные по уровню ЛДГ у пациентов с инфекцией COVID-19 за май 2020 и май 2021 гг. представлены на рисунке 3.

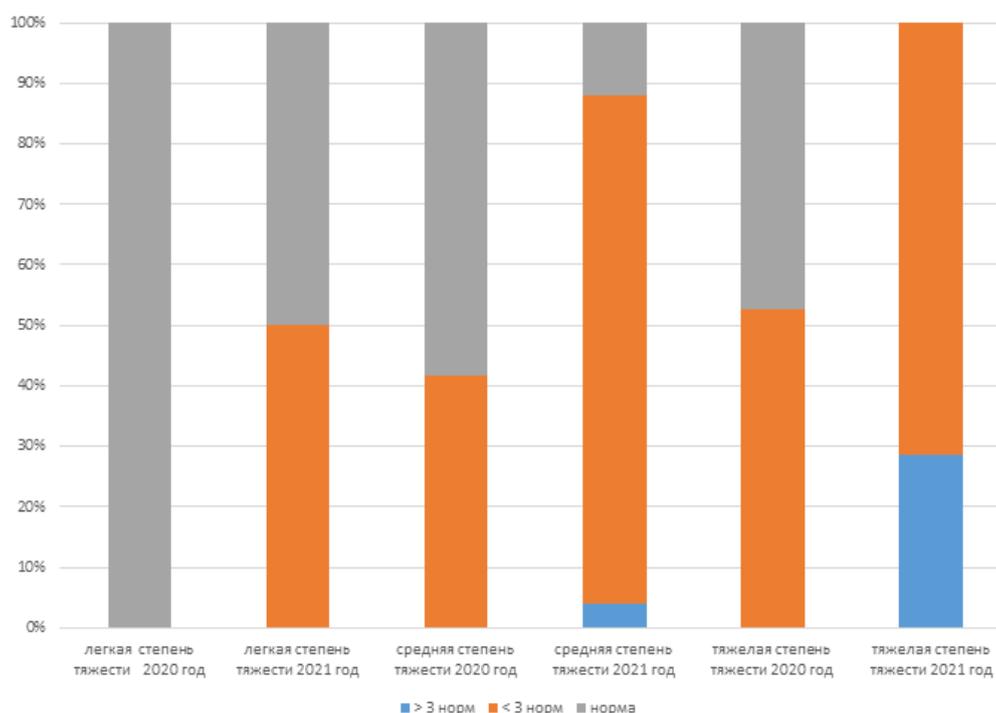


Рисунок 3. Распределение уровня ЛДГ в зависимости от тяжести сопутствующей вирусной пневмонии у пациентов с инфекцией COVID-19 в мае 2020 и мае 2021 г.

Figure 3. Distribution of LDH levels depending on the severity of concomitant viral pneumonia in the COVID-19 patients in May 2020 and May 2021

По данным, представленным на рисунке 3, видно, что в 2021 г. доля пациентов с нормальным уровнем ЛДГ была ниже, чем в 2020 г. статистически значимо ($p < 0,001$) при средней и тяжелой степени тяжести пневмонии (58,3 и 12,0 % и 47,4 и 0,0 % соответственно). При этом доля пациентов с уровнем ЛДГ < 3 норм при средней тяжести пневмонии была выше в 2021 г. (84,0 и 41,7 % соответственно, $p < 0,001$) и при тяжелой степени пневмонии при уровне ЛДГ > 3 норм (0,0 и 28,6 % соответственно, $p = 0,015$). Проведенный корреляционный анализ показал,

что уровень ЛДГ статистически связан со степенью тяжести пневмонии ($r_s = 0,2$; $p = 0,03$) и может характеризовать тяжесть течения инфекции COVID-19, но в меньшей мере, чем уровень СРБ. Анализ корреляционной зависимости показал, что уровень СРБ коррелирует с уровнем ЛДГ ($r_s = 0,33$; $p < 0,01$).

Данные о полученных в течение первых 3–5 суток значениях NLR у пациентов, которые находились в стационаре в мае 2020 и мае 2021 гг., представлены в таблице 4.

Таблица 4. Показатели NLR в зависимости от тяжести инфекции COVID-19 у пациентов в мае 2020 и мае 2021 г.

Table 4. NLR indices depending on the severity of COVID-19 in the patients in May 2020 and May 2021

Степень тяжести инфекции COVID-19	NLR в мае 2020 г., Med [UQ, LQ]	NLR в мае 2021 г., Med [UQ, LQ]
Инфекция COVID-19 без пневмонии	0,8 [0,8]	—
COVID-19 пневмония легкой степени тяжести	1,58 [1,53; 1,93]	1,05 [0,99; 1,10]
COVID-19 пневмония средней степени тяжести	2,07 [1,47; 2,91]	2,48 [1,69; 3,71]
COVID-19 пневмония тяжелой степени тяжести, из них с летальным исходом	7,7 [4,38; 13,67] *,+	10,63 [8,2; 20,34] *,+
	9,33 [5,43; 13,67] °	11,45 [8,5; 22,25] °

* $p < 0,001$ при сравнении подгруппы пациентов с пневмонией тяжелой степени тяжести и легкой;

+ $p < 0,001$ при сравнении подгруппы пациентов с пневмонией тяжелой степени тяжести и средней степени;

° $p < 0,001$ при сравнении подгруппы пациентов, выписанных из больницы организации и умерших

Из данных таблицы 4 видно, что наибольшее значение NLR как в мае 2020 г., так и в мае 2021 г. соответствует наибольшей тяжести течения инфекции COVID-19, что подтверждается данными мировой литературы. NLR может использоваться в клинической практике для выявления потенциально тяжелых случаев течения инфекции COVID-19 на ранней стадии ее развития [7, 8, 11].

Заключение

Наиболее частым коморбидным фоном инфекции COVID-19 как в 2020 г., так и в 2021 г. являлись ИБС, АГ, неалкогольная жировая болезнь печени, СД, заболевания почек, ожирение. В мае 2021 г. количество пациентов с заболеваниями почек зафиксировано в 3 раза больше по сравнению с маем 2020 г., а пациентов с АГ и ИБС — в 1,5 раза больше в 2021 г., чем в 2020 г. Также в мае 2021 г. наблюдался рост пациентов с полиморбидной патологией в 1,5 раза по сравнению с 2020 г. ($p_{\text{Fisher}} < 0,001$).

В 2021 г. доля пациентов с нормальным уровнем СРБ при средней тяжести пневмонии была значительно ниже, чем в 2020 г. (12,0 и 38,9 % соответственно, $p < 0,001$). Уровень СРБ статисти-

чески связан со степенью тяжести пневмонии ($r_s = 0,33$; $p < 0,001$) и может использоваться в качестве прогностического показателя течения инфекции COVID-19.

В 2021 г. доля пациентов с нормальным уровнем ЛДГ также была ниже, чем в 2020 г. статистически значимо ($p < 0,001$) при средней и тяжелой степени тяжести пневмонии (58,3 и 12,0 % и 47,4 и 0,0 % соответственно). Уровень ЛДГ статистически связан со степенью тяжести пневмонии ($r_s = 0,2$; $p = 0,03$), но в меньшей мере, чем уровень СРБ.

Уровень NLR четко коррелировал со степенью тяжести пневмонии, существенных различий между значениями NLR в 2020 и 2021 гг. зафиксировано не было. NLR, как и СРБ, и ЛДГ, может использоваться в клинической практике в качестве предиктора прогрессирования заболевания и смертности от инфекции COVID-19.

Важное место в лечении пациентов с инфекцией COVID-19 должно уделяться динамическому клиничко-лабораторному мониторингу с определением основных предикторов, а также коррекции терапии коморбидных заболеваний и возможных осложнений.

Список литературы

1. Попович ЮГ, Рахимова РЖ, Ахметжанова ДО. COVID-19 – новая инфекция XXI века. *Наука и здравоохранение*. 2020;4(22):15-23. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 февраль 08]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-novaya-infektsiya-xxi-veka>
2. JHU: Онлайн статистика по пациентам с COVID-19 Университета Johns Hopkins University. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 февраль 08]. Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481>
4. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci*. 2020 Aug 15;255:117839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839>
5. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
6. Hemmer CJ, Löbermann M, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen : Ein Update [COVID-19: epidemiology and mutations : An update]. *Radiologe*. 2021 Oct;61(10):880-887. German. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00909-0>
7. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903-1914. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
8. Чашин МГ, Горшков АЮ, Драпкина ОМ. Острый коронарный синдром у пациентов с COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2806. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 февраль 08]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-koronarnyy-sindrom-u-patsientov-s-covid-19/viewer>
9. Никифорова ОЛ, Галиновская НВ, Ковальчук ПН. Аналитическая оценка стационарного ведения пациентов с инфекцией COVID-19. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;(3):47-56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-6>
10. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, Ozbay BO, Gok G, Turan IO, Yilmaz G, Gonen CC, Yilmaz FM. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950>
11. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6-e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
12. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188-2192. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
13. Lauc G, Sinclair D. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(8):6490-6491. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103052>

References

1. Popovich YG, Rakhimova RJ, Akhmetzhanov D.O. COVID-19 is a new XXI century infection. *Science and healthcare*. 2020;4(22):15-23. [Electronic resource]. [date of access 2022 February 08]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-novaya-infektsiya-xxi-veka> (In Russ.).
2. JHU: Online statistics on patients with COVID-19 of the University. Johns Hopkins University. [Electronic resource]. [date of access 2022 February 08]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica*. 2020;54:60. DOI: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002481>
4. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci*. 2020 Aug 15;255:117839. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839>
5. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). 2022 Feb 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
6. Hemmer CJ, Löbermann M, Reisinger EC. COVID-19: Epidemiologie und Mutationen: Ein Update [COVID-19: epidemiology and mutations: An update]. *Radiologe*. 2021 Oct;61(10):880-887. German. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00117-021-00909-0>
7. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903-1914. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
8. Chashchin MG, Gorshkov AYU, Drapkina OM. Acute coronary syndrome in COVID-19 patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2806. [date of access 2022 February 08]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostryy-koronarnyy-sindrom-u-patsientov-s-covid-19/viewer> (In Russ.).
9. Nikiforova OL, Galinovskaya NV, Kovalchuk PN. Analytical assessment of hospital management of patients with COVID-19. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(3):47-56. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-3-6>
10. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, Ozbay BO, Gok G, Turan IO, Yilmaz G, Gonen CC, Yilmaz FM. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020 Nov;88:106950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106950>
11. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6-e12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
12. Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Li W, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2188-2192. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26031>
13. Lauc G, Sinclair D. Biomarkers of biological age as predictors of COVID-19 disease severity. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(8):6490-6491. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103052>

Информация об авторе / Information about the author

Никифорова Ольга Леонидовна, ассистент кафедры
поликлинической терапии и общей врачебной практики, УО
«Гомельский государственный медицинский университет»,
Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova, Assistant Lecturer at the Department
of Polyclinic Therapy and General Practice, Gomel State Medical
University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никифорова Ольга Леонидовна
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova
e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 13.12.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 17.02.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022

УДК 616.72-002.77-07:616-008.853.4

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Параметры реактивности нейтрофилов в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите

В. В. Железко, И. А. Новикова*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь***Резюме**

Цель исследования. Оценить возможность использования параметров реактивности нейтрофилов крови для мониторинга воспалительного процесса у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материалы и методы. У 61 пациента с достоверным диагнозом РА была проведена оценка параметров функциональной активности нейтрофилов (нетотическая активность, поглотительная способность, продукция активных форм кислорода и оксида азота) в динамике воспалительного процесса.

Результаты. У пациентов в период обострения по сравнению с фазой клинического улучшения повышены значения параметров нетоза ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$, $NET_{СТ150}$) и кислород-продуцирующей активности ($НСТ_{СП}$) нейтрофилов. С помощью категориального регрессионного анализа определены пороговые значения перечисленных параметров, на основании которых предложена система балльной оценки активности воспаления у пациентов с РА.

Заключение. Параметры оценки функциональной активности нейтрофилов ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$, $NET_{СТ150}$ и $НСТ_{СП}$) являются дополнительными лабораторными критериями оценки активности воспаления при РА.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, активность воспалительного процесса, нейтрофил, функциональные свойства*

Вклад авторов. Железко В.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, создание базы данных и их статистическая обработка, обзор публикаций по теме статьи; Новикова И.А.: редактирование и 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: Железко ВВ, Новикова ИА. Параметры реактивности нейтрофилов в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Neutrophil reactivity parameters in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis

Veronika V. Zhelezko, Irina A. Novikova*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus***Abstract**

Objective. To assess the possibility of using blood neutrophil reactivity parameters to monitor the inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. The parameters of the functional activity of neutrophils (netosis activity, absorbing capacity, production of active oxygen species and nitric oxide) were assessed in 61 patients with a verified RA diagnosis in the dynamics of inflammatory process.

Results. In the patients, the values of netosis parameters (NET_{SP30} , NET_{CT30} , NET_{SP150} , NET_{ST150}) and oxygen-producing activity (NST_{SP}) are increased during the exacerbation period compared to the clinical improvement phase. The threshold values of the parameters were determined using the categorical regression analysis, on the basis of which an assessment scoring system of the activity of inflammation in patients with RA has been proposed.

Conclusion. The parameters for evaluating the functional activity of neutrophils (NET_{SP30} , NET_{CT30} , NET_{SP150} , NET_{ST150} and NST_{SP}) are additional laboratory criteria for assessing the activity of inflammation in RA.

Keywords: *rheumatoid arthritis, activity of inflammatory process, neutrophil, functional properties*

Author contributions. Zhelezko V.V.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, reviewing publications on the topic of the article; Novikova I.A.: editing and discussion of data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zhelezko VV, Novikova IA. Neutrophil reactivity parameters in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):41–47. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-05>

Введение

Ревматоидный артрит является хроническим системным аутоиммунным заболеванием с волнообразным течением, характеризующимся сменой периодов обострения и ремиссии, но с неуклонным прогрессирующим течением.

С целью клинической характеристики особенностей течения заболевания используют чаще всего выраженность суставного синдрома (количество болезненных и припухших суставов, утренняя скованность и др.), а среди лабораторных показателей — СОЭ и уровень С-реактивного белка. В связи с неоднозначностью изменений вышеуказанных параметров разработанные на их основе индексы активности заболевания (DAS28, SDAI) не имеют высокой клинической информативности и часто приводят к противоречивым результатам исследований [1]. Поэтому поиск современных биомаркеров активности заболевания является актуальной проблемой.

Известно, что одним из ключевых факторов воспалительного процесса являются нейтрофилы. Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6 и др.) и ферменты, вырабатываемые при активации нейтрофилов (в частности пептидил-аргинин-дезиминаза), запускают и поддерживают воспаление в синовиальной оболочке суставов через цитруллинирование белков. Поэтому появление аутоАТ к цитруллинированным белкам рассматривается как важный критерий диагностики РА. В лабораторной практике в рамках иммунограммы принято оценивать такие проявления реактивности нейтрофилов, как способность к поглощению (фагоцитоз) и выработке кислородных радикалов (тест восстановления нитросинего тетразолия). У пациентов с РА выявлено угнетение способности к фагоцитозу, установлено наличие взаимосвязи между интенсивностью образования активных форм кислорода и активностью заболевания [2, 3]. Современными исследованиями продемонстрировано, что одной из форм проявления реактивности нейтрофилов является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps — NETs, нетоз) [4]. Кроме участия в противоинфекционной защите эти структуры способны инициировать аутовоспаление за счет присутствующих на фибриллярных структурах сетей ДНК, гистонов и других компонентов [4]. Выявлена взаимосвязь нетоза с клиническими и лабораторно-иммуно-

логическими особенностями РА [5]. Вышеизложенное позволяет предполагать, что параметры функционального статуса нейтрофилов крови могут рассматриваться в качестве потенциального объективного критерия оценки активности воспалительного процесса у пациентов с РА.

Цель исследования

Оценить возможность использования параметров реактивности нейтрофилов крови для мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РА.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты ($n = 61$) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR 1987 г. и ACR/EULAR 2010 г.; МКБ-10: M05, M06.0.) [6], проходившие лечение в ревматологическом отделении У «Гомельская областная клиническая больница» (2013–2015 гг.). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Пациенты были обследованы и пролечены согласно протоколу, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 522 от 10 мая 2012 г. Дополнительно всем пациентам проведена оценка функционального статуса нейтрофилов крови. Материалом для исследования был лейкоконцентрат, полученный из периферической венозной крови, взятой с гепарином (5 мл, 20 ЕД/мл). Оценивались следующие параметры функциональной активности нейтрофилов: нетотическая активность в спонтанном и стимулированном варианте [7] в нашей модификации [5, 8, 9] с оценкой «витального» (при 30-минутном инкубировании) и «суицидального» (при 150-минутном инкубировании) нетозов ($NET_{СП30}$, $NET_{СТ30}$, $NET_{СП150}$ и $NET_{СТ150}$ соответственно); поглотительная способность с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) (Маянский А. Н., 1989); образование активных форм кислорода в спонтанном ($HCT_{СП}$) и стимулированном ($HCT_{СТ}$) вариантах HCT-теста (Baehner R. L., Nathan D. G., 1967); продукция оксида азота спектрофотометрическим методом (Crow J. P., 1999) по накоплению 3-нитротирозина в плазме в спонтанной ($3-NT_{СП}$) и стимулированной ($3-NT_{СТ}$) пробах.

Пациенты были обследованы дважды: на момент поступления в стационар и на момент выписки (по достижении клинического улучшения).

Группу сравнения составили условно здоровые доноры (71 человек, из них мужчин — 24, женщин — 47, возраст — 37 лет (34; 43)).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0 (StatSoft, USA) и IBM SPSS Statistics 23. Результаты выражали в виде Me (25 %; 75 %), где Me — медиана, 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Анализ проводился с использованием непараметрических методов статистической обработки: критерия Манна — Уитни (для

2 несвязанных выборок), критерия Вилкоксона (в 2 связанных выборках). Оценка клинической информативности показателей функционального статуса нейтрофилов проводилась с помощью логистической регрессии. При интерпретации значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) использовали общепризнанную экспертную шкалу [10], где интервал AUC, равный 0,9–1,0, характеризует отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с РА, обследованных на момент поступления в стационар

Table 1. Clinical characteristics of the RA patients examined at the time of admission to hospital

Клиническая характеристика пациентов с РА (n = 61) абс. %			Количество	
Параметр	Длительность заболевания, годы, Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]	7,0 (4,0; 13,0)		
	Возраст, Me [Q _{25%} ; Q _{75%}]	41,2 (36,0; 47,0)		
	Пол	Женский	49	80
		Мужской	12	20
	Степень активности (DAS28-СОЭ) на момент поступления	I	19	31
		II	28	46
		III	14	23
	Рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру	I	13	21
		II	22	36
		III	20	33
		IV	6	10
	Функциональный класс	1-й	11	18
		2-й	35	57
3-й		15	25	

Результаты и обсуждение

Наблюдение в динамике продемонстрировало, что на момент выписки из стационара отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, а именно уменьшение утренней скованности, артралгии и локальных симптомов воспаления и улучшение общего самочувствия. В то же время лабораторные показатели (СОЭ и СРБ) продемонстрировали слабую динамику. На момент поступления в стационар значение СОЭ было повышено только у 45 (74 %) пациентов и составило 24,0 (14,0; 34,0) мм/ч, тогда как у 16 человек (26 %) параметр оставался в пределах референтного диапазона. Примечательно,

что только у 4 пациентов из 45 произошла нормализация параметра СОЭ на момент выписки из стационара. При этом статистически значимых различий в изменении показателя СОЭ в динамике воспаления нами выявлено не было ($p > 0,005$). Аналогичная ситуация наблюдалась и по значениям СРБ. Данное обстоятельство подтверждает низкую клиническую информативность этих параметров в отношении мониторинга активности воспаления при РА.

Результаты оценки функционального статуса нейтрофилов у наблюдаемых пациентов представлены в таблице 2.

Таблица 2. Функциональный статус нейтрофилов у пациентов с РА
Table 2. Functional status of neutrophils in the RA patients

Показатель, единицы измерения	Доноры (n = 71)	Пациенты с РА (n = 61)	
		обострение	клиническое улучшение
NET _{СП30} , %	2,5 (2,0; 3,0)	9,0 (7,0; 11,0)*/**	7,0 (5,0; 9,0)*
NET _{СТ30} , %	4,0 (3,0; 5,0)	12,0 (10,0; 16,0)*/**	9,0 (6,0; 15,0)*
NET _{СП150} , %	5,0 (3,0; 7,0)	11,0 (11,0; 14,0)*/**	9,0 (7,0; 12,0)*
NET _{СТ150} , %	6,0 (5,0; 9,0)	15,0 (13,0; 19,0)*/**	12,0 (9,0; 17,0)*
НСТ _{СП} , %	11,5 (9,0; 15,0)	18,0 (14,0; 20,0)*/**	12,0 (9,0; 19,0)
НСТ _{СТ} , %	52,0 (46,0; 58,0)	42,0 (35,0; 52,0)*	41,0 (37,0; 50,0)*
3-NT _{СП} (мМ/л) ⁻¹	13,7 (11,5; 16,2)	18,9 (16,5; 27,2)*	18,0 (13,3; 31,4)*
3-NT _{СТ} (мМ/л) ⁻¹	22,4 (20,1; 25,7)	18,0 (11,6; 23,7)*	15,4 (10,7; 23,1)*
ФИ, %	71,5 (67,0; 75,5)	59,0 (52,0; 63,0)*/**	60,0 (56,0; 66,0)*
ФЧ, ед.	7,0 (7,0; 8,0)	6,0 (5,0; 7,0)*/**	7,0 (5,0; 8,0)*

* Различия значимы относительно группы здоровых лиц ($p \leq 0,050$; U-критерий Манна — Уитни);

** Различия значимы в сравнении с группой пациентов в состоянии улучшения клинического статуса ($p \leq 0,05$; W-критерий Вилкоксона)

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %)

Из данных таблицы 2 видно, что у пациентов с РА изменения параметров функциональной активности нейтрофилов носили комплексный характер. Вне зависимости от активности воспалительного процесса у пациентов отмечались активация нетотических свойств ($p_{\text{NETСП30}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСТ30}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСП150}} < 0,0001$; $p_{\text{NETСТ150}} < 0,0001$ соответственно по сравнению с группой здоровых лиц), угнетение стимулированной кислород-продуцирующей активности ($p_{\text{НСТСТ}} < 0,0001$), активация спонтанного NO-образования ($p_{\text{3-НТСП}} < 0,0001$), снижение поглотительной способности нейтрофилов ($p_{\text{ФИ}} < 0,0001$). В то же время при обострении патологического процесса уровень нетоза был значимо выше ($p_{\text{NETСП30}} = 0,001$; $p_{\text{NETСТ30}} = 0,009$; $p_{\text{NETСП150}} = 0,02$; $p_{\text{NETСТ150}} = 0,007$), а фагоцитоза — значимо ниже ($p_{\text{ФИ}} = 0,045$) в сравнении с аналогичным показателем в период клинического улучшения. Дополнительно отмечалась интенсификация процессов спонтанного АФК-образования ($p = 0,017$) — в 1,5 раза.

Учитывая выявленные различия в параметрах функциональной активности нейтрофилов в зависимости от выраженности воспаления, мы оценили возможность их использования для объективизации оценки активности воспалительного процесса. Для достижения данной цели мы использовали метод логистической регрессии, позволяющий рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значений

независимых переменных — предикторов [11]. В качестве независимых переменных выступали параметры функциональной активности нейтрофилов, которые были значимо изменены в сравнении «обострение / клиническое улучшение» ($\text{NET}_{\text{СП30}}$; $\text{NET}_{\text{СТ30}}$; $\text{NET}_{\text{СП150}}$; $\text{NET}_{\text{СТ150}}$; ФИ и $\text{НСТ}_{\text{СП}}$), а ожидаемого события — определение активности воспалительного процесса при РА. Значения параметров логистической регрессии представлены в таблице 3.

Из данных таблицы 3 видно, что диагностическая значимость исследуемых показателей в отношении активности воспалительного процесса при РА была приблизительно одинаковой. Высокая прогностическая значимость характерна для большинства из параметров, что следует из значений площади под кривой (AUC). Параметр ФИ мы удалили из дальнейшего включения в модельную систему оценки состояния РА, так как значение площади под кривой для нее близко к бесполезному классификатору ($\text{AUC}_{\text{ФИ}} = 0,58$).

Таким образом, наиболее значимыми параметрами для определения активности воспалительного процесса при РА оказались $\text{NET}_{\text{СП30}}$, $\text{NET}_{\text{СТ30}}$, $\text{NET}_{\text{СП150}}$, $\text{NET}_{\text{СТ150}}$ и $\text{НСТ}_{\text{СП}}$.

На следующем этапе нашего исследования мы оценили значимость и важность каждого из предлагаемых параметров с помощью категориальной регрессии с оптимальным шкалированием. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 3. Значения параметров логистической регрессии
Table 3. Values of the logistic regression parameters

Параметр, ед. измерения	AUC	ДИ –95 %	ДИ +95 %	p-value	Чувствительность	Специфичность
NET _{СП30}	0,70	0,61	0,80	0,00003	92,0 %	46,0 %
NET _{СТ30}	0,72	0,62	0,82	0,0031	92,0 %	51,0 %
NET _{СП150}	0,74	0,64	0,84	< 0,001	77,0 %	67,0 %
NET _{СТ150}	0,71	0,61	0,81	0,00026	97,0 %	42,0 %
ФИ	0,58	0,48	0,69	0,00003	36,0 %	82,0 %
НСТ _{СП}	0,70	0,59	0,79	0,0005	87,0 %	58,0 %

Таблица 4. Результаты категориального регрессионного анализа и шкала баллов для определения активности воспалительного процесса при РА
Table 4. Results of categorical regression analysis and scaled scores for determining the activity of inflammatory process in RA

Параметр, ед. измерения	Пороговое значение	Результаты категориальной регрессии			
		бета-коэффициент	значимость	важность	балл
NET _{СП30} , %	6,5	0,182	0,021	0,15	15
NET _{СТ30} , %	8,5	0,195	0,008	0,18	18
NET _{СП150} , %	10,5	0,215	0,001	0,18	18
NET _{СТ150} , %	10,5	0,237	0,000...	0,21	21
НСТ _{СП} , %	13,5	0,312	0,000...	0,28	28

Для каждого из показателей были определены пороговые значения (cut-off, оптимальный баланс специфичности и чувствительности), коэффициент важности и баллы (как абсолютное значение соответствующего коэффициента важности на 100 с округлением до целого числа). Для интерпретации полученных результатов исследования использовали следующий алгоритм. Значениям параметра, равным или выше порогового, присваивались указанные в таблице 4 баллы, а при значениях, ниже порогового, присваивалось значение 0, далее результаты суммировались (сумма баллов — СБ_{РА}). Выбор порогового значения для СБ_{РА} проводили с помощью бинарной логистической регрессии и построения ROC-кривых (рисунок 1).

На рисунке 1 видно, что предлагаемая модель обладает высокой прогностической способностью в определении активности воспалительного процесса при РА (значение AUC = 0,921).

Оптимальный порог отсечения СБ_{РА} составил 69,5: значение СБ_{РА} < 69,5 у пациента свидетельствует об отсутствии активного воспалитель-

ного процесса, значение СБ_{РА} > 69,5 указывает на наличие воспаления (чувствительность — 78,2 %, специфичность — 91,8 %).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что параметры оценки функциональной активности нейтрофилов могут служить дополнительными лабораторными критериями определения активности воспалительного процесса при РА.

Заключение

У пациентов с РА на фоне клинического улучшения сохранялась активность воспалительного процесса по лабораторным признакам. Это проявлялось в активации нетотических свойств ($p_{NETCP30} < 0,0001$; $p_{NETCT30} < 0,0001$; $p_{NETCP150} < 0,0001$; $p_{NETCT150} < 0,0001$ соответственно), угнетении стимулированного кислород-образования ($p_{HCTCT} < 0,0001$), активации спонтанного NO-образования ($p_{3-NTCP} < 0,0001$), снижении поглотительной способности НГ ($p_{ФИ} < 0,0001$). Выявлены значимые различия по показателям NET-образования (NET_{СП30}, NET_{СТ30}, NET_{СП150},

NET_{СТ150}), ФИ и НСТ_{СП} у пациентов в период обострения и в фазе клинического улучшения.

Параметры нетотической активности нейтрофилов и теста оценки спонтанной АФК-продуцирующей способности (NET_{СП30}; NET_{СТ30}; NET_{СП150}; NET_{СТ150} и НСТ_{СП} соответственно) могут быть использованы в качестве дополнительных информативных лабораторных критериев определения активности воспалительного процесса при РА.

Методом категориальной регрессии с оптимальным шкалированием определены по-

ровые значения показателей (NET_{СП30} > 6,5, NET_{СТ30} > 8,5, NET_{СП150} > 10,5, NET_{СТ150} > 10,5 и НСТ_{СП} > 13,5) и их значимость в баллах (15, 18, 18, 21 и 28 соответственно). Общая оценка активности воспаления формировалась исходя из подсчета суммы баллов по каждому из пациентов. При сумме баллов СБ_{РА} < 69,5 у пациента констатировалось отсутствие активного воспаления, а при значениях СБ_{РА} > 69,5 — активный воспалительный процесс. Чувствительность предлагаемой модели составила 78,2 %, специфичность — 91,8 %.

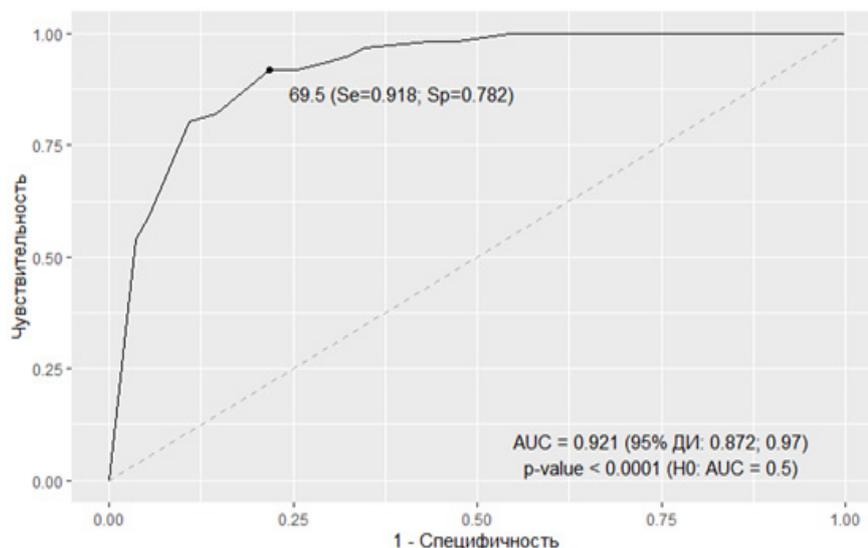


Рисунок 1. ROC-кривая модели балльной оценки для РА. AUC, порог, чувствительность и специфичность определены по методу Йодена
Figure 1. ROC-curve of the scoring assessment model for RA. AUC, threshold, sensitivity and specificity are determined according to Yoden's method

Список литературы

- Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271.
- Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel)*. 2019 Feb 27;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010032>
- Arleevskaya MI, Gabdoulkhakova AG, Filina JV, Zabolin AI, Tsiulkin AP. Mononuclear Phagocytes in Rheumatoid Arthritis Patients and their Relatives - Family Similarity. *Open Rheumatol J*. 2011;5:36-44. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010036>
- Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):219. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>
- Железко ВВ, Новикова ИА. Функциональные свойства нейтрофилов крови у пациентов с ревматоидным артритом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2015;(3):50-54. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-3-11>
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-1588. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
- Долгушин ИИ, Шишкова ЮС, Савочкина АЮ. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите. *Вестник РАМН*. 2010;(4):26-30.
- Новикова ИА, Железко ВВ. Метод диагностики нарушений фагоцитарного звена иммунитета по оценке потенциальной бактерицидной активности нейтрофилов: инструкция по применению: утв. 18.06.2015, № 106-1014; М-во здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет». Гомель; 2015. 16 с.
- Гусакова НВ, Гомоляко АВ, Железко ВВ. Уровень нетоза в зависимости от способа выделения нейтрофилов. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019;18(2):30-34.
- Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1978;8(4):283-298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(78)80014-2)
- Ковалев АА, Кузнецов БК, Ядченко АА, Игнатенко ВА. Оценка качества бинарного классификатора в научных исследованиях. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(4):105-113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-15>

References

1. Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):363-271. (In Russ.).
 2. Herlitz-Cifuentes H, Vejar C, Flores A, Jara P, Bustos P, et al. Plasma from Patients with Rheumatoid Arthritis Reduces Nitric Oxide Synthesis and Induces Reactive Oxygen Species in A Cell-Based Biosensor. *Biosensors (Basel)*. 2019 Feb 27;9(1):32. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios9010032>
 3. Arleevskaya MI, Gabdoulkhakova AG, Filina JV, Zabolin AI, Tsibulkin AP. Mononuclear Phagocytes in Rheumatoid Arthritis Patients and their Relatives - Family Similarity. *Open Rheumatol J*. 2011;5:36-44. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874312901105010036>
 4. Kaplan MJ. Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 Oct 2;15(5):219. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>
 5. Zhelezko VV, Novikova IA. The functional properties of neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. *Health and Ecology Issues*. 2015;(3):50-54. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2015-12-3-11>
 6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010 Sep;69(9):1580-1588. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.138461>
 7. Dolgushin II, Shishkova YS, Savochkina AU. Detection technologies and the role of neutrophil extracellular traps in antimicrobial protection. *Bulletin of RAMN*. 2010;(4):26-30. (in Russ.).
 8. Novikova IA, Zhelezko VV. Method for diagnosing disorders of the phagocytic link of immunity by assessing the potential bactericidal activity of neutrophils: instructions for use: approved. 06.18.2015, No. 106-1014; Ministry of Health of the Republic of Belarus, Gomel State Medical University. Gomel; 2015. 16 p. (in Russ.).
 9. Gusakova NV, Gomolyako AV, Zhelezko VV. Netosis level depending on the neutrophils isolation method. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2019;18(2):30-34. (in Russ.).
 10. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1978;8(4):283-298. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0001-2998\(78\)80014-2](https://doi.org/10.1016/S0001-2998(78)80014-2)
- Kovalev AA, Kuznetsov BK, Yadchenko AA, Ignatenko VA. Assessment of the quality of a binary classifier in research. *Health and Ecology Issues*. 2020;(4):105-113. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-15>

Информация об авторах / Information about the authors

Железко Вероника Владимировна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9440-2646>

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Veronika V. Zhelezko, Assistant Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9440-2646>

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Irina A. Novikova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Железко Вероника Владимировна

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Veronika V. Zhelezko

e-mail: veronikazhelezko@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 21.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных

Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений у женщин с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) беременных.

Материалы и методы. Обследовано 59 женщин с ВПХ и 30 беременных, включенных в группу сравнения. Изучены особенности репродуктивного анамнеза, анамнеза заболевания, жалобы, биохимические показатели работы печени (синдромов холестаза и цитолиза гепатоцитов, белково-синтетической функции), особенности течения и лечения ВПХ.

Результаты. Основными предикторами преждевременных родов у женщин с ВПХ явились: возраст ($P(U) = 0,027$), многоплодная беременность ($OR = 17,5$, $p = 0,033$), концентрация щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови > 499 Ед/л ($AUC = 0,801$; $p = 0,008$), значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ ($AUC = 0,757$; $p = 0,005$). Основными маркерами прогноза меконияльного окрашивания околоплодных вод (МООВ) у пациенток с ВПХ оказались: ВПХ в предшествующих беременностях ($OR = 7,1$; $p = 0,029$), концентрация желчных кислот в сыворотке крови > 14 мкмоль/л ($AUC = 0,718$; $p = 0,043$), уровень общего билирубина в крови > 13 мкмоль/л ($AUC = 0,773$; $p = 0,007$), активность ЩФ > 484 Ед/л ($AUC = 0,728$; $p = 0,033$), концентрация креатинина в крови ≤ 60 мкмоль/л ($AUC = 0,930$; $p = 0,0001$) при бессимптомном течении. Развитие дыхательных расстройств у детей, рожденных женщинами с бессимптомной формой ВПХ, ассоциировалось с концентрацией общего белка в крови 78 г/л и менее ($AUC = 0,852$; $p = 0,0001$).

Заключение. Анамнез заболевания и определение уровней биохимических показателей работы печени позволяет прогнозировать акушерские и перинатальные осложнения при ВПХ.

Ключевые слова: *внутрипеченочный холестаз беременных, преждевременные роды, меконияльное окрашивание околоплодных вод, респираторный дистресс-синдром новорожденных, биохимические показатели холестаза, биохимические показатели цитолиза гепатоцитов*

Вклад авторов. Бик-Мухаметова Я.И.: обзор публикаций по теме статьи, концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Захаренкова Т.Н.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Разработать и внедрить в клиническую практику метод медицинской профилактики акушерских, перинатальных и младенческих осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных», № госрегистрации 20200378 от 25.03.2020 г.), за счет бюджетного ассигнования на содержание высших учебных заведений.

Для цитирования: Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):48–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-06>

Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy

Yanina I. Bik-Mukhametova, Tatsiana N. Zakharenkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Materials and methods. 59 women with ICP and 30 pregnant women included into the comparison group were examined. The characteristics of the reproductive history, anamnesis of the disease, complaints, biochemical

parameters of liver function (syndromes of cholestasis and hepatocyte cytolysis, function of protein synthesis), features of the course and treatment of ICP were studied.

Results. The main predictors of preterm birth in the women with ICP were: age ($P(U)=0.027$), multiple pregnancy ($OR=17.5$, $p=0.033$); alkaline phosphatase (ALP) blood level > 499 U/l ($AUC=0.801$; $p=0.008$); De Ritis Ratio value ≤ 0.49 ($AUC=0.757$; $p=0.005$). The main prognostic markers for meconium staining of amniotic fluid (MSAF) in the patients with ICP were: ICP in previous pregnancies ($OR=7.1$; $p=0.029$); serum bile acid concentration > 14 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.718$; $p=0.043$); total bilirubin blood level > 13 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.773$; $p=0.007$); ALP activity > 484 U/l ($AUC=0.728$; $p=0.033$); blood creatinine concentration ≤ 60 $\mu\text{mol/l}$ ($AUC=0.930$; $p=0.0001$) in asymptomatic course. The development of respiratory disorders in children born to women with asymptomatic ICP was associated with a total protein concentration in the blood of 78 g/l or less ($AUC=0.852$; $p=0.0001$).

Conclusion. The anamnesis of the disease and the determination of the levels of the biochemical parameters of liver function allows predicting obstetric and perinatal complications in ICP.

Keywords: *intrahepatic cholestasis of pregnancy, preterm labor, meconium staining of amniotic fluid, neonatal respiratory distress syndrome, biochemical parameters of cholestasis, biochemical parameters of hepatocyte cytolysis*

Author contributions. Bik-Mukhametova Ya.I.: reviewing of publications on the topic of the article, concept and design of the study, collection of material and creation of a database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, data discussion; Zakharenkova T.N.: concept and design of the study, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out as part of the research work "To develop and introduce into clinical practice a method of medical prevention of obstetric, perinatal and infantile complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy" (State Registration No. 20200378 dated 25.03.2020), at the expense of budget allocations for the maintenance of higher educational institutions.

For citation: *Bik-Mukhametova YaI, Zakharenkova TN. Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):48–56. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-06>*

Введение

Внутрипеченочный холестаза беременных — одно из самых частых заболеваний, сопровождающихся поражением печени у беременных женщин [1, 2]. Частота возникновения данного заболевания варьирует в широких пределах и имеет этнические и географические отличия (от 0,1–2 % в странах Европы и Северной Америки до 9,2–15,6 % в Скандинавских странах, Боливии и Чили) [3]. Этиология ВПХ в настоящее время не установлена [4]. Данное заболевание имеет сложный полифакторный патогенез и наследственную предрасположенность, ассоциировано с недостатком селена и гормональными нарушениями [4, 5]. Среди возможных факторов риска ВПХ выделяют: зимний период, возраст женщины старше 35 лет, ВПХ при предыдущих беременностях или при приеме комбинированных оральных контрацептивов до беременности, беременность, наступившую в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), многоплодие [5, 6]. Основными клиническими симптомами заболевания являются: кожный зуд, диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, изжога), боль в животе, общая слабость и бессонница [5, 7]. Также характерен ряд изменений биохимических показателей крови: повышение уровня желчных кислот (ЖК), аминотрансфераз, билирубина за счет прямой фракции, холестерина (ХС) [2, 5]. ВПХ протекает

доброкачественно для женщин и не имеет отдаленных последствий для здоровья матери [3, 4]. В то же время у этих женщин нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют преждевременные роды (ПР), мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ), респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) [8, 9]. Данные осложнения течения беременности и перинатального периода лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и фетоинфантильных потерь [10, 11, 12, 13]. На данном этапе развития медицины единственным патогенетическим средством для лечения ВПХ являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [14, 15]. В связи с тем, что ни в одном исследовании не было выявлено статистически значимых предикторов и клинико-лабораторных критериев, влияющих на риск развития акушерских и перинатальных осложнений, необходимо введение в диагностику ВПХ и прогнозирование перинатальных осложнений новых маркеров.

Цель исследования

Выявить ранние предикторы отдельных акушерских и перинатальных осложнений при ВПХ на основании изучения репродуктивного анамнеза, анамнеза заболевания, жалоб, уровней

биохимических показателей холестаза, цитолиза гепатоцитов и белково-синтетической функции печени, особенностей течения и лечения ВПХ.

Материалы и методы

В исследование включено 89 женщин, родоразрешенных в учреждениях здравоохранения г. Гомеля с 2017 по 2021 г. У 59 женщин был диагностирован ВПХ, данные пациенты составили основную группу ($n = 59$). В группу сравнения вошли 30 беременных женщин без признаков ВПХ ($n = 30$).

Исследование одобрено комитетом по биоэтике, проводилось после получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Для выявления факторов риска материнских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ основную группу мы разделили на подгруппы. Женщины с диагнозом ВПХ, установленным в сроке менее 260 дней ($n = 42$, основная подгруппа 1) были разделены на подгруппу 1А ($n = 6$) — женщины с ВПХ и ПР на сроках 212–257 дней и подгруппу 1В ($n = 36$), которую составили женщины, родоразрешенные при доношенной беременности. В основную подгруппу 2А ($n = 8$) вошли пациенты с ВПХ и МООВ, основную подгруппу 2В ($n = 51$) составили беременные с ВПХ и светлыми околоплодными водами; основная подгруппа 3А включила женщин ($n = 14$) с ВПХ, у детей которых развился респираторный дистресс-синдром, а основную подгруппу 3В сформировали из пациенток с ВПХ ($n = 45$) без дыхательных расстройств у новорожденных.

Мы исследовали связь ВПХ, а также акушерских и перинатальных осложнений с данными репродуктивного анамнеза и анамнеза заболевания, жалобами, уровнями биохимических показателей холестаза (ЖК, общий билирубин, ХС и ЩФ), цитолиза гепатоцитов (аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ)) и белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумин, фибриноген и протромбиновый индекс (ПТИ)), с особенностями течения и лечения ВПХ.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ «Statistica», 13.2 и «MedCalc 10.2.0.0» и стандартного приложения Microsoft Office Excel (2010), с помощью анализа долей (p %), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR). Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна — Уитни с поправкой Йетса ($P(U)$). Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (χ^2 ; p), для малых выборок — с помощью точного

критерия Фишера ($2p(F)$). Рассчитали отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (OR) и его 95 % доверительный интервал (95 % CI). Анализ связи между признаками и событиями осуществляли с использованием теста ранговой корреляции Спирмана (r_s). Клиническую значимость количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа с уточнением порогового значения и его прогностической эффективности. Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в основной группе составил 30 (27; 34) лет и значимо не различался с возрастом беременных женщин группы сравнения — 26,5 (24; 33) года ($P(U) = 0,060$). При этом женщины с ВПХ и ПР были старше женщин, чья беременность закончилась срочными родами: средний возраст составил 34 (31; 38) года в основной подгруппе 1А против 29 (26; 34) лет в основной подгруппе 1В ($P(U)_{1A-1B} = 0,027$). В подгруппах 2А и 2В, а также 3А и 3В пациенты по возрасту не отличались.

По паритету беременности и родов, особенностям репродуктивного анамнеза женщины в группах и подгруппах исследования значимо не различались.

В основной группе у 5,1 % (3 из 59) женщин беременность наступила в результате ЭКО, при этом в одном случае беременность была многоплодной (1,7 %). Всего 5,1 % (3 из 59) женщин основной группы имели беременность двойней (дихориальные), чего не наблюдалось в группе сравнения. Многоплодная беременность среди женщин с ВПХ и преждевременным родоразрешением встречалась значимо чаще, чем среди пациенток с ВПХ и срочными родами: 33,3 % (2 из 6) женщин в подгруппе 1А против 2,8 % (1 из 36) женщин в основной подгруппе 1В ($2p(F)_{1A-1B} = 0,049$; $OR_{1A-1B} = 17,5$; 95 % CI 1,28–238,9; $p = 0,032$).

Несмотря на то, что у женщин группы сравнения в анамнезе не было ВПХ, а пациентки основной группы в 11,9 % (7 из 59) случаев уже имели ВПХ при предыдущих беременностях, это не позволяет, согласно нашему исследованию, рассматривать ВПХ в анамнезе как фактор риска развития заболевания ($2p(F) = 0,090$). Сравнение в подгруппах показало, что только пациентки с ВПХ и МООВ чаще в анамнезе имели ВПХ — 37,5 % (3 из 8) женщин, чем женщины с ВПХ и светлыми околоплодными водами — 7,8 % (4 из 51) женщин ($2p(F)_{2A-2B} = 0,046$; $OR_{2A-2B} = 7,1$; 95 % CI 1,2–40,9; $p = 0,030$). Подгруппы 1А и 1В, а также 3А и 3В не различались по частоте ВПХ в анамнезе.

Прием препаратов прогестерона (микронизированный прогестерон, дидрогестерон) и не-

которых антибиотиков, согласно данным мировой литературы, повышает риск развития ВПХ [4], но в нашем исследовании нам не удалось установить существенных различий. Так, пациенты с ВПХ принимали препараты прогестерона в 32,2 % (19 из 59), а антибиотики — в 37,3 % (22 из 59) случаев, и это было сопоставимо с частотой приема лекарственных средств беременными группы сравнения: 26,7 % (8 из 30) и 26,7 % (8 из 30) случаев соответственно ($\chi^2 = 0,086$; $p = 0,769$ и $\chi^2 = 0,585$; $p = 0,444$ соответственно).

По частоте приема препаратов прогестерона и антибиотиков женщины в основных подгруппах не различались.

Гестационный срок постановки диагноза ВПХ в основной группе составил 229 (210; 259) дней, а средняя продолжительность периода от момента постановки диагноза до родоразрешения — 35 (11; 65) дней. Особенности развития и течения ВПХ у женщин в основных подгруппах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сроки постановки диагноза ВПХ и длительность ВПХ до родоразрешения в основных подгруппах, Ме [25; 75]

Table 1. Timing of ICP diagnosis and ICP duration before delivery in the main subgroups, Me [25; 75]

Особенности развития и течения ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Гестационный срок постановки диагноза ВПХ, дней	214 (210; 224)	210 (191; 237)	216 (191; 240)	234 (210; 264)	214 (210; 234)	238 (210; 263)	$P(U)_{1A-1B} = 0,957$ $P(U)_{2A-2B} = 0,199$ $P(U)_{3A-3B} = 0,203$
Продолжительность периода от момента постановки диагноза ВПХ до родоразрешения, дней	34 (27; 36)*	59 (35; 80)	57 (22; 92)	34 (11; 62)	38 (16; 53)	33 (11; 66)	$P(U)_{1A-1B} = 0,031$ $P(U)_{2A-2B} = 0,228$ $P(U)_{3A-3B} = 0,722$

* Различия статистически значимы с основной подгруппой 1В

У женщин с ВПХ и ПР продолжительность периода от момента постановки диагноза ВПХ до родоразрешения составила 34 (27; 36) дня и была значимо меньше, чем в подгруппе со срочными родами — 59 (35; 80) дней ($P(U)_{1A-1B} = 0,031$).

Симптомное течение ВПХ имели 59,3 % (35 из 59) женщин. Основными жалобами пациенток с ВПХ были: зуд кожи — 55,9 % (33 из 59) женщин; диспепсические расстройства — 18,6 % (11 из 59) женщин, в том числе изжога — 16,9 % (10 из 59), тошнота — 8,5 % (5 из 59), рвота — 1,7 % (1 из 59) и диарея — 1,7 % (1 из 59) женщин; боль в животе — 11,9 % (7 из 59) женщин; общая слабость — 1,7 % (1 из 59); бессонница, связанная с усилением зуда кожи в ночное время, — 8,5 % (5 из 59) беременных. Структура клинических проявлений ВПХ в основных подгруппах представлена в таблице 2.

Анализ особенностей лечения ВПХ показал, что в 69,5 % (41 из 59) случаев применялась УДХК, совместное применение лекарственных средств с УДХК и гепатопротектора адеметионина имело место в 6,8 % (4 из 59) случаев; не проводилось лечение препаратами с патогенетическим механизмом действия в 23,7 % (14 из 59) всех случаев ВПХ. Особенности лечения ВПХ у женщин с различными акушерскими и перинатальными осложнениями представлены в таблице 3.

Такие данные требуют уточнения с учетом длительности и сроков начала проводимого лечения, но на данном этапе позволяют говорить о том, что проведение патогенетического лечения ВПХ не снижает частоту материнских и перинатальных осложнений.

Основным биохимическим маркером ВПХ является повышение уровня ЖК в сыворотке крови женщин со второго триместра беременности, более и равное 10 мкмоль/л [5, 11]. Концентрация ЖК у женщин с ВПХ в нашем исследовании составила 12 (10; 22) мкмоль/л, что значимо превышало уровень ЖК у женщин без ВПХ — 6 (4; 7) мкмоль/л ($P(U) < 0,0001$). При симптомном течении ВПХ уровень ЖК был значимо выше, чем при бессимптомном, и составил 13 (11; 36) мкмоль/л против 10 (10; 17) мкмоль/л ($P(U) = 0,024$). Концентрация ЖК у женщин с ВПХ и МООВ была значимо выше, чем у пациенток с ВПХ и светлыми околоплодными водами, и составила 23 (14; 58) мкмоль/л против 12 (10; 21) мкмоль/л ($P(U)_{2A-2B} = 0,011$). Методом ROC-анализа выявлено, что при концентрации ЖК сыворотки крови беременных с ВПХ более 14 мкмоль/л значимо увеличивается риск МООВ ($Se = 75,0\%$, $Sp = 68,6\%$, $AUC = 0,718$; 95 % CI 0,586–0,827; $p = 0,043$).

Были определены концентрации общего билирубина, ХС и ЩФ у беременных женщин в зависимости от особенностей течения у них ВПХ (таблица 4).

Таблица 2. Структура клинических проявлений ВПХ в основных подгруппах, абс. (отн. %) / Table 2. Structure of the clinical manifestations of ICP in the main subgroups, abs. (rel.%)

Клинический симптом ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Кожный зуд	4 (66,7 %)	21 (58,3 %)	6 (75,0 %)	27 (52,9 %)	8 (57,1 %)	25 (55,6 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,446 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Диспепсические расстройства	1 (16,7 %)	7 (19,4 %)	0	11 (21,6 %)	2 (14,3 %)	9 (20,0 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,330 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Боль в животе	0	6 (16,7 %)	0	7 (13,7 %)	0	7 (15,6 %)	2p(F) _{1А-1В} = 0,569 2p(F) _{2А-2В} = 0,578 2p(F) _{3А-3В} = 0,181
Общая слабость	0	0	0	1 (2,0 %)	0	1 (2,2 %)	2p(F) _{2А-2В} = 1,000 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Бессонница	0	5 (13,9 %)	1 (12,5 %)	4 (7,8 %)	0	5 (11,1 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,531 2p(F) _{3А-3В} = 0,325
Бессимптомное течение	2 (33,3 %)	13 (36,1 %)	2 (25,0 %)	22 (43,1 %)	6 (42,9 %)	18 (40,0 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,453 $\chi^2_{3А-3В} = 0,015$; p = 0,903

Таблица 3. Особенности лечения ВПХ у пациентов в основных подгруппах, абс. (отн. %) / Table 3. Features of the ICP treatment in the patients in the main subgroups, abs. (rel.%)

Особенности лечения ВПХ	Основные подгруппы						Результат межгруппового сравнения
	1А (n = 6)	1В (n = 36)	2А (n = 8)	2В (n = 51)	3А (n = 14)	3В (n = 45)	
Лечение УДХК	5 (83,3 %)	28 (77,8 %)	5 (62,5 %)	36 (70,6 %)	9 (64,3 %)	32 (71,1 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,690 2p(F) _{3А-3В} = 0,742
Лечение УДХК в сочетании с адеметионином	0	3 (8,3 %)	2 (25,0 %)	2 (3,9 %)	1 (7,1 %)	3 (6,7 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,085 2p(F) _{3А-3В} = 1,000
Не проводилось патогенетическое лечение	1 (16,7 %)	5 (13,9 %)	1 (12,5 %)	13 (25,5 %)	4 (28,6 %)	10 (22,2 %)	2p(F) _{1А-1В} = 1,000 2p(F) _{2А-2В} = 0,666 2p(F) _{3А-3В} = 0,722

Таблица 4. Уровни биохимических показателей холестаза в сыворотке крови у женщин с симптомной и бессимптомной формой ВПХ и без ВПХ, Ме [25; 75] / Table 4. Levels of the biochemical parameters of cholestasis in the blood serum in women with symptomatic and asymptomatic ICP and without ICP, Me [25; 75]

Биохимический показатель холестаза	Основная группа (n = 59)		Группа сравнения (n = 30)	Результат межгруппового сравнения
	симптомное течение (n = 35)	бессимптомное течение (n = 24)		
Общий билирубин, мкмоль/л	12,0 (8,9; 16,4)*		7,5 (5,3; 9,5)	P(U) _{0-с} < 0,0001 P(U) = 0,277
	12,6 (9,1; 16,8)	11,9 (7,8; 15,7)		
ХС, ммоль/л	7,9 (6,6; 8,6)*		5,4 (5,0; 7,4)	P(U) _{0-с} = 0,029 P(U) = 0,408
	7,9 (6,7; 8,4)	8,6 (6,4; 9,4)		
ЩФ, Ед/л	363 (234; 535)*		292 (237; 303)	P(U) _{0-с} = 0,027 P(U) = 0,030
	433 (236; 643)**	298 (201; 445)		

*Различия статистически значимы с группой сравнения

**Различия статистически значимы с группой бессимптомного течения ВПХ

Пациенты с ВПХ по сравнению с пациентами без признаков ВПХ имели значимо более высокие концентрации общего билирубина ($P(U)_{\text{билирубин}} < 0,0001$), ХС ($P(U)_{\text{ХС}} = 0,029$) и ЩФ ($P(U)_{\text{ЩФ}} = 0,027$), при этом у женщин с ВПХ и симптомным течением концентрация ЩФ была выше, чем у женщин с бессимптомным течением ($P(U) = 0,030$).

Среди пациентов с ВПХ и МООВ концентрация общего билирубина превышала его уровень у женщин основной группы со светлыми околоплодными водами: 16,5 (13,9; 19,6) мкмоль/л в подгруппе 2А против 11,7 (8,5; 16) мкмоль/л в подгруппе 2В ($P(U)_{2A-2B} = 0,014$). При концентрации общего билирубина в крови беременных с ВПХ более 13 мкмоль/л увеличивается риск развития МООВ ($Se = 87,5\%$, $Sp = 68,6\%$, $AUC = 0,773$; 95% CI 0,646–0,872; $p = 0,007$).

У женщин с ВПХ и ПР концентрация ЩФ значимо превышала ее уровень среди пациентов с ВПХ и срочными родами: 621 (502; 708) Ед/л в подгруппе 1А и 377 (229; 495) Ед/л — в подгруппе

1В ($P(U)_{1A-1B} = 0,020$). Концентрация ЩФ в крови более 499 Ед/л с чувствительностью 83,3% и специфичностью 77,8% у женщин с ВПХ позволяет прогнозировать ПР ($AUC = 0,801$; 95% CI 0,649–0,908; $p = 0,008$).

При этом среди женщин основной группы с бессимптомным течением ВПХ и ПР концентрация ЩФ значимо превышала ее уровень у пациентов с бессимптомной формой ВПХ и срочными родами: 568 Ед/л против 355 (191; 426) Ед/л ($P(U)_{1A-1B} = 0,042$). Мы определили пороговое значение концентрации ЩФ для пациентов с бессимптомным течением ВПХ, позволяющее прогнозировать ПР. Так, концентрация ЩФ в сыворотке крови более 488 Ед/л позволяет с отличной предсказательной способностью прогнозировать ПР ($Se = 100,0\%$, $Sp = 92,3\%$, $AUC = 0,962$; 95% CI 0,720–0,982; $p = 0,0001$). На рисунке 1 представлена прогностическая модель развития ПР на основании определения уровня ЩФ в крови у женщин с ВПХ и в случае его бессимптомного течения.

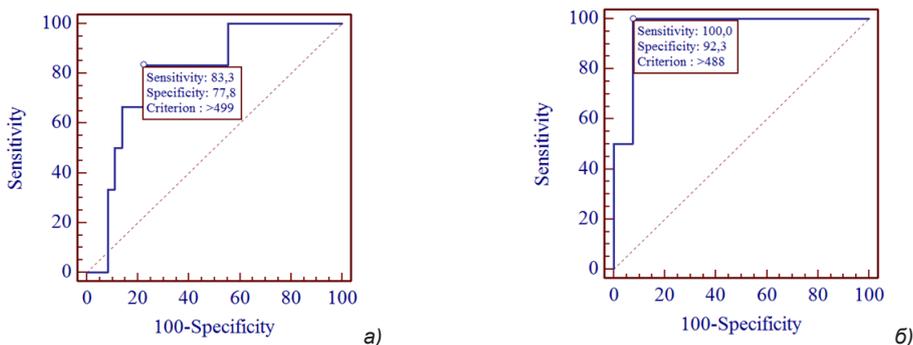


Рисунок 1. ROC-кривая прогнозирования ПР у пациентов с ВПХ (а) и бессимптомной форме ВПХ (б) в зависимости от концентрации ЩФ в крови

Figure 1. ROC-curve for PL prediction in patients with ICP (a) and asymptomatic ICP (b), depending on the concentration of ALP in the blood

Уровень ЩФ у женщин с ВПХ и МООВ был значимо выше, чем у пациентов с ВПХ и светлыми околоплодными водами: 596 (483; 654) Ед/л в подгруппе 2А против 354 (225; 501) Ед/л в подгруппе 2В ($P(U)_{2A-2B} = 0,009$). А концентрация ЩФ в крови беременных женщин с ВПХ более 484

Ед/л с чувствительностью 75,0% и специфичностью 70,6% позволяет прогнозировать МООВ ($AUC = 0,728$; 95% CI 0,596–0,836; $p = 0,033$).

На рисунке 2 представлены прогностические кривые развития МООВ в зависимости от значимых биохимических показателей.

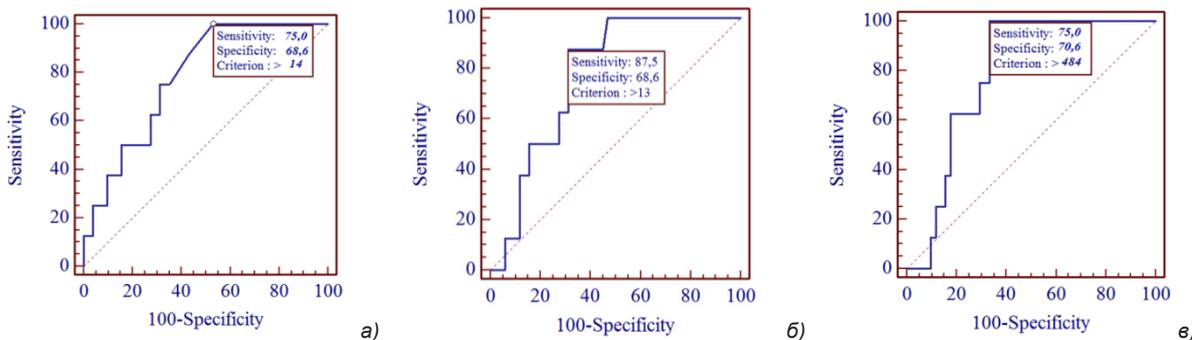


Рисунок 2. ROC-кривая прогнозирования МООВ у пациентов с ВПХ в зависимости от концентрации ЖК (а), общего билирубина (б) и ЩФ (в) в крови

Figure 2. ROC-curve for MSAF prediction in patients with ICP depending on the concentration of serum bile acids (a), total bilirubin (b) and alkaline phosphatase (c) in the blood

По другим показателям холестаза основные подгруппы были сопоставимы.

Согласно данным мировой литературы, ВПХ сопровождается цитолизом гепатоцитов, основным биохимическим маркером данного состояния является повышение уровней аминотрансфераз в сыворотке крови [2, 3, 4, 5, 11]. Концентрация АЛТ и АСТ у женщин с ВПХ превышала уровни данных аминотрансфераз у женщин группы сравнения и составила 137 (70; 297) Ед/л против 18 (12; 23) Ед/л по АЛТ ($P(U) < 0,0001$) и 90 (49; 148) Ед/л против 25 (21; 30) Ед/л по АСТ ($P(U) < 0,0001$). При этом существенных различий по уровням аминотрансфераз у пациентов с симптомной или бессимптомной формой течения ВПХ нами обнаружено не было. Для уточнения органоспецифичности повышения уровня аминотрансфераз у женщин с ВПХ, нами был рассчитан

коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ), который у женщин основной группы составил 0,65 (0,52; 0,90) и был значимо ниже, чем у женщин в группе сравнения — 1,33 (0,96; 1,75), что свидетельствует о печеночном цитолизе ($P(U) < 0,0001$). Коэффициент де Ритиса был ниже в подгруппе 1А, чем в подгруппе 1В: 0,49 (0,28; 0,61) против 0,66 (0,53; 0,96) ($P(U)_{1A-1B} = 0,046$). Значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ с хорошей предсказательной значимостью свидетельствовало о риске ПР ($Se = 66,7 \%$, $Sp = 77,8 \%$, $AUC = 0,757$; 95% CI 0,600–0,876; $p = 0,005$).

С целью изучения особенностей белково-синтетической функции печени и азотистого обмена у женщин с ВПХ мы определили уровни общего белка, альбумина, фибриногена, ПТИ и концентрации мочевины и креатинина в крови, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5. Показатели белково-синтетической функции печени и азотистого обмена у женщин групп исследования, Ме [25; 75]

Table 5. Indices of the liver function of protein synthesis and nitrogen metabolism in the women of the study groups, Me [25; 75]

Показатели белково-синтетической функции печени	Основная группа (n = 59)	Группа сравнения (n = 30)	Результат межгруппового сравнения
Общий белок, г/л	76 (69; 83)	77 (69; 82)	$P(U) = 0,890$
Альбумин, г/л	43 (38; 46)	43 (40; 44)	$P(U) = 0,891$
Фибриноген, г/л	4,98 (4,52; 5,42)	4,49 (3,92; 5,09)	$P(U) = 0,007$
ПТИ	1,07 (1,00; 1,11)	1,05 (0,98; 1,10)	$P(U) = 0,229$
Мочевина, ммоль/л	3,0 (2,7; 3,5)	3,1 (2,7; 4,2)	$P(U) = 0,680$
Креатинин, мкмоль/л	71,3 (60,1; 79,4)	66,2 (56; 80,5)	$P(U) = 0,434$

У пациентов с ВПХ независимо от наличия жалоб уровень фибриногена был выше, чем в группе сравнения, и составил 4,98 (4,52; 5,42) г/л против 4,49 (3,92; 5,09) г/л ($P(U) = 0,007$).

Концентрация общего белка в крови женщин подгруппы 3А была ниже уровня общего белка среди женщин подгруппы 3В и составила 73 (62; 76) г/л против 78 (71; 85) г/л ($P(U)_{3A-3B} = 0,016$). Данная тенденция была максимально выражена у женщин с бессимптомным течением ВПХ: концентрация общего белка у пациенток с бессимптомной формой ВПХ в подгруппе 3А была 69 (62; 76) г/л, а у женщин с бессимптомным течением ВПХ в подгруппе 3В — 83 (76; 89) г/л ($P(U)_{3A-3B} = 0,011$). Пороговое значение концентрации общего белка для пациенток с бессимптомной формой ВПХ для прогнозирования РДС составило 78 г/л и менее ($Se = 100,0 \%$, $Sp = 66,7 \%$, $AUC = 0,852$; 95% CI 0,648–0,961; $p = 0,0001$).

МООВ у женщин с ВПХ коррелировало с более низкими уровнями креатинина в сыворотке крови ($r_{s2A-2B} = -0,304$, 95% CI 0,052–0,519;

$p = 0,021$). Подобная тенденция была характерна и для женщин с бессимптомным течением ВПХ. У женщин с бессимптомной формой ВПХ и МООВ уровень креатинина составил 56 мкмоль/л и был ниже концентрации креатинина у женщин с бессимптомным течением ВПХ и светлыми околоплодными водами — 75 (67; 82) мкмоль/л ($P(U)_{2A-2B} = 0,047$). Концентрация креатинина 60 мкмоль/л и менее для женщин с бессимптомной формой ВПХ увеличивала риск развития МООВ ($Se = 100,0 \%$, $Sp = 90,9 \%$, $AUC = 0,930$; 95% CI 0,750–0,991; $p = 0,0001$).

Заключение

Женщины с ВПХ и ПР старше пациенток с ВПХ и срочными родами ($P(U)_{1A-1B} = 0,027$).

Многоплодная беременность у женщин с ВПХ повышает шанс развития ПР в 17,5 раза ($OR_{1A-1B} = 17,5$; $p = 0,033$).

Факторами риска развития ПР у женщин с ВПХ являются: концентрация ЩФ в крови > 499 Ед/л ($AUC = 0,801$; $p = 0,008$), а при

бессимптомном течении ВПХ — > 488 Ед/л (AUC = 0,962; $p = 0,0001$); значение коэффициента де Ритиса $\leq 0,49$ (AUC = 0,757; $p = 0,005$).

К предикторам МООВ можно отнести: повторное развитие ВПХ у женщин при последующих беременностях ($2p(F)_{2A-2B} = 0,046$); концентрацию ЖК в сыворотке крови > 14 мкмоль/л (AUC = 0,718; $p = 0,043$); уровень общего билирубина в крови > 13 мкмоль/л (AUC = 0,773; $p = 0,007$); активность ЩФ > 484 Ед/л

(AUC = 0,728; $p = 0,033$); концентрацию креатинина в крови при бессимптомном течении ВПХ ≤ 60 мкмоль/л (AUC = 0,930; $p = 0,0001$).

Развитие РДС у детей, рожденных женщинами с ВПХ, ассоциируется с более низкой концентрацией общего белка в сыворотке крови, а концентрация общего белка ≤ 78 г/л у пациенток с бессимптомной формой ВПХ позволяет прогнозировать данное осложнение раннего неонатального периода (AUC = 0,852; $p = 0,0001$).

Список литературы

1. Полунина ТЕ, Тазитдинов РХ. Внутрипеченочный холестаза беременных. *Терапия*. 2020;1:85-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.85-95>
2. Бик-Мухаметова ЯИ, Захаренкова ТН. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных. В: Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии ГомГМУ, Гомель, 3–4 ноября 2016 года. 2017:85-88.
3. Успенская ЮБ, Шептулин АА. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):96-101.
4. Успенская ЮБ. Современное состояние проблемы холестаза беременных. Проблемы женского здоровья. 2013;8(3):70-76. [дата обращения 2022 март 18]. Режим доступа: http://gzrf.ru/com_publish/file/journal260.pdf
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
6. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetza JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *Nat Commun*. 2015;6:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9186>
7. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
8. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107. DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/02813431003784001>
9. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;4:359-372. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00109-013-1106-1>
10. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2016;4:298-302. DOI: <https://doi.org/10.1159/000444297>
11. Laura N, Vargas J. Bull Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Not just a Diagnostic test. *Hepatology*. 2014;59(4):1220-1202.
12. Козлов ПВ, Самсонова ИВ. Внутрипеченочный холестаза беременных. *PMЖ. Мать и дитя*. 2019;2(4):274-279.
13. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-1420. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13399>
14. Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1273-1279. DOI: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083857>
15. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558. DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>

References

1. Polunina TE, Tazitdinov RH. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Therapy*. 2020;1:85-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.85-95>
2. Bik-Mukhametova Yal, Zakharenkova TN. Risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Actual problems of medicine: Coll. scientific Artic. Rep. scientific-practical conf and 26th final scientific session GomGSMU, Gomel, November 3–4, 2016. 2017:85-88. (In Russ.).
3. Uspenskaya YuB, Sheptulin AA. Clinic, diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(4):96-101. (In Russ.).
4. Uspenskaya YuB. The current state of the problem of cholestasis in pregnant women. *Problems of women's health*. 2013;8(3):70-76. [date of access 2022 March 18]. Available from: http://gzrf.ru/com_publish/file/journal260.pdf (In Russ.).
5. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*. 2009;15(17):2049-2066. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2049>
6. Zhang Y, Li F, Wang Y, Pitre A, Fang Zh, Frank MW, Calabrese C, Krausz KW, Neale G, Frase Sh, Vogel P, Rock ChO, Gonzalez FJ, Schuetza JD. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise. *1 Nat Commun*. 2015;6:81-86. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9186>
7. Ozkan S, Ceylan Y, Veli Ozkan O, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015;21(23):7134-7141. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
8. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti R-L, Kirkinen P, Mattila K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic

cholestasis. *Scand J Prim Health Care*. 2010;28(2):102-107.

DOI: <https://dx.doi.org/10.3109/02813431003784001>

9. Herraes E, Lozano E, Poli E, Keitel V, De Luca D, Williamson C, Marin J, Macias RI. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;4:359-372.

DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s00109-013-1106-1>

10. Rodríguez M, Moreno J, Márquez R, Eltit R, Martínez F, Sepúlveda-Martínez A, Parra-Cordero M. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2016;4:298-302.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000444297>

11. Laura N, Vargas J. Bull Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Not just a Diagnostic test. *Hepatology*. 2014;59(4):1220-1202.

12. Kozlov PV, Samsonova IV. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(4):274-279.

13. Cui D, Zhong Y, Zhang L, Du H. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(9):1411-1420.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.13399>

14. Marschall H-U. Management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(10):1273-1279.

DOI: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1083857>

15. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558.

DOI: <https://doi.org/10.5812/hepatmon.38558>

Информация об авторах / Information about the authors

Бик-Мухаметова Янина Игоревна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Захаренкова Татьяна Николаевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.by

Yanina I. Bik-Mukhametova, Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-4275>

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Tatsiana N. Zakharenkova, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0718-8881>

e-mail: tera03@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бик-Мухаметова Янина Игоревна

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Yanina I. Bik-Mukhametova

e-mail: yaninaBM@rambler.ru

Поступила в редакцию / Received 23.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 18.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022

УДК 616.833.115:617.7-007.681-021.5-008.331.1

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-07>

Морфометрические параметры диска зрительного нерва у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и вторичной глаукомой, развившейся на фоне эндокринной офтальмопатии

О. П. Садовская, Л. В. Дравица

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и вторичной глаукомой, развившейся на фоне эндокринной офтальмопатии (ЭОП), по данным оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материалы и методы. Проведена оценка морфометрических параметров ДЗН и толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по данным ОКТ 175 пациентов (350 глаз и орбит) с различными формами и активностью ЭОП. Диагноз «Симптоматическая офтальмогипертензия при активном течении ЭОП» выставлен 30 пациентам (60 глаз). Диагноз «Впервые выявленная вторичная открытоугольная глаукома, развившаяся при неактивном течении ЭОП» выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит). Контрольную группу составили 30 соматически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу, без клинических признаков ЭОП, с нормальным уровнем офтальмотонуса.

Результаты. У пациентов с симптоматической офтальмогипертензией выявлено утолщение перипапиллярного СНВС до Ме 95,5 [90; 101] мкм (критерий Манна — Уитни, $U = 1107$, $p = 0,0002$), увеличение площади нейроретинального пояса (НРП) до Ме 1,65 [1,5; 1,9] мм² (критерий Манна — Уитни, $U = 1425$; $p = 0,04$). У пациентов с вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, установлено статистически значимое снижение средней толщины СНВС до Ме 85 [80; 89] мкм (на 8 %) по сравнению с контрольной группой (критерий Манна — Уитни, $U = 553$, $p = 0,00$). Площадь НРП также статистически значимо уменьшена до Ме 1,15 [1,0; 1,2] мм² (критерий Манна — Уитни, $U = 255,5$; $p = 0,00$).

Заключение. У пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и активным течением процесса выявлены признаки утолщения СНВС и НРП, что обусловлено отеком ретробульбарных тканей и развитием компрессионно-ишемической оптиконейропатии. Для пациентов со вторичной глаукомой характерно ремоделирование параметров ДЗН за счет снижения средней толщины СНВС перипапиллярной зоны, уменьшения площади НРП и расширения экскавации, что характерно для глаукомной оптиконейропатии.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, вторичная глаукома, симптоматическая офтальмогипертензия

Вклад авторов. Садовская О.П.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, статистическая обработка данных, написание текста; Дравица Л.В.: концепция и дизайн исследования, 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: Садовская ОП, Дравица ЛВ. Морфометрические параметры диска зрительного нерва у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и вторичной глаукомой, развившейся на фоне эндокринной офтальмопатии. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):57–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-07>

Morphometric parameters of the optic nerve in patients with symptomatic ophthalmohypertension and secondary glaucoma associated with endocrine ophthalmopathy

Olga P. Sadovskaya, Lydmila V. Dravitsa

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the morphometric parameters of the optic disc (OD) in patients with symptomatic ophthalmohypertension and secondary glaucoma associated with endocrine ophthalmopathy (EOP) according to the data of optical coherence tomography (OCT).

Materials and methods. The morphometric parameters of OD and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness were assessed according to OCT data of 175 patients (350 eyes and orbits) with different forms and activity of EOP. 30 patients (60 eyes and orbits) were diagnosed with symptomatic ophthalmohypertension in active EOP stage. 30 patients (58 eyes and orbits) were diagnosed for the first time with secondary open-angle glaucoma associated with inactive EOP course. The control group comprised 30 somatically healthy individuals comparable in terms of age and sex without clinical EOP symptoms with normal ophthalmic tonus.

Results. The patients with symptomatic ophthalmohypertension have revealed increased peripapillary RNFL thickness up to Me 95.5 [90; 101] μm (Mann-Whitney $U=1107$, $p=0.0002$), and increased neuro-retinal rim (NRR) area up to Me 1.65 [1.5; 1.9] mm^2 (Mann-Whitney test $U=1425$; $p=0.04$). The patients with secondary glaucoma associated with EOP have found a statistically significant decrease of the average RNFL thickness to Me 85[80;89] μm (by 8%) compared to the control group (Mann-Whitney $U=553$, $p=0.00$). The NRR area was statistically significantly reduced to Me 1.15 [1.0; 1.2] mm^2 (Mann-Whitney $U=255.5$; $p=0.00$).

Conclusion. Patients with symptomatic ophthalmohypertension and active course of the process detect signs of increased RNFL and NRR area thickness, which is related to retrobulbar fiber swelling and development of compressive ischemic optic neuropathy. Patients with secondary glaucoma are characterized by remodeling of OD parameters at the expense of decreased average peripapillary RNFL thickness, reduced NRR area and extended excavation, which is typical for glaucomatous optic neuropathy.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, secondary glaucoma, symptomatic ophthalmohypertension

Author contributions. Sadovskaya O.P.: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material, statistical data processing, creating a sample database, article writing; Dravitsa L.V.: research concept and design, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Sadovskaya OP, Dravitsa LV. Morphometric parameters of the optic nerve in patients with symptomatic ophthalmohypertension and secondary glaucoma associated with endocrine ophthalmopathy. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):57–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-07>

Введение

Эндокринная офтальмопатия — хроническое аутоиммунное воспаление мягких тканей орбиты, протекающее с вторичным вовлечением в патологический процесс структур глазного яблока.

Картина ЭОП представлена большим разнообразием клинических симптомов, что затрудняет как диагностику самого патологического состояния, так и определение степени поражения мягких тканей орбиты, а следовательно, и определение стратегии лечения [5]. Бровкина А. Ф. (1983) предложила классификацию ЭОП, выделив три последовательные формы заболевания: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринная миопатия [6].

Активное течение ЭОП, субкомпенсация и декомпенсация процесса сопровождаются повышением уровня внутриглазного давления (ВГД), сдавлением зрительного нерва (ЗН), поражением роговицы [1, 2, 3, 4]. Увеличение внутриорбитального давления приводит к натяжению и сдавлению зрительного нерва и развитию компрессионно-ишемической оптиконеуропатии за счет нарушения аксоплазматического транспорта и ишемии [7]. Продолжительная офтальмогипертензия позволяет отнести пациентов с ЭОП к группе риска по развитию вторичной глаукомы [10, 11, 12].

Также необходимо учитывать общие механизмы патогенеза вторичной глаукомы и компрессионно-ишемической (дистиреоидной) нейропатии при ЭОП. Механическая компрессия зрительного нерва при отечной форме ЭОП, приводящая к нарушению перфузии, замедлению и блокаде аксоплазматического тока нервных волокон, является причиной развития оптической нейропатии с последующим торпидным переходом в атрофию зрительного нерва [7]. Поэтому вопросы изучения повреждения ЗН при офтальмогипертензии и вторичной глаукоме на фоне ЭОП по-прежнему являются актуальными.

Одним из современных методов оценки параметров ДЗН и перипапиллярной толщины СНВС является ОКТ (optical coherence tomography). Установлено, что оптическая нейропатия при ЭОП характеризуется неспецифическим повреждением зрительного нерва [8]. Объективизация состояния ДЗН и толщины СНВС у пациентов с ЭОП необходима для уточнения степени поражения нервных волокон сетчатой оболочки глаза [9]. При этом ОКТ ДЗН информативна не только в активной стадии процесса, но и при переходе в неактивную стадию. Michailovic N. с соавторами выявили у пациентов в неактивной стадии процесса статистически значимое уменьшение плотности сосудов микроциркуляторного русла макулярной области и ДЗН по сравнению с

контрольной группой здоровых лиц [10]. Уменьшение гемоперфузии в области ДЗН может являться маркером развития и прогрессирования вторичной глаукомы у пациентов с ЭОП.

Цель исследования

Провести анализ морфометрических параметров ДЗН у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией и вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, по данным ОКТ.

Материалы и методы

Проведена оценка параметров ДЗН и толщины СНВС по данным ОКТ у 175 пациентов (350 глаз и орбит) с различными формами и активностью ЭОП. После их обследования диагноз «Симптоматическая офтальмогипертензия при активном течении ЭОП» был выставлен 30 пациентам (60 глаз), диагноз «Впервые выявленная вторичная открытоугольная глаукома, развившаяся при неактивном течении ЭОП», — также 30 пациентам (58 глаз и орбит). I стадия глаукомы диагностирована у 10 пациентов, II стадия — у 20 пациентов.

В контрольную группу вошли 30 соматически здоровых лиц (60 глаз и орбит), сопоставимых по возрасту и полу, без клинических признаков ЭОП, с нормальным уровнем офтальмотонуса.

У всех пациентов тщательно собирали жалобы, анамнез. Особое внимание уделяли признакам активности аутоиммунного процесса, которую определяли с помощью шкалы клинической активности CAS (Clinical Activity Score, Mourits et al., в редакции 1997) в баллах для каждой орбиты отдельно.

Полное диагностическое обследование включало: визометрию, определение характера зрения, определение объема монокулярных дукций на дуге Ферстера, экзофтальмометрию по Гертелю, тонометрию по Маклакову, гониоскопию трехзеркальной линзой Гольдмана, биомикроскопию, офтальмоскопию, ультразвуковое исследование глаза и ретробульбарного пространства (ОТI-scan US-3300, Канада), ОКТ макулярной зоны и ДЗН (Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss, USA)), статическую периметрию (Humphrey Zeiss HFA II 740i, Германия), пороговая программа SITA-Standard, тест 30-2. Для уточнения формы ЭОП, степени тяжести, размера глазодвигательных мышц всем пациентам проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) орбит (GE Signa HD 1.5T).

Все пациенты консультированы эндокринологом. Диагноз патологии щитовидной железы

установлен на основании данных осмотра и показателей уровня гормонов щитовидной железы и ультразвукового исследования.

Диагноз симптоматической офтальмогипертензии и вторичной глаукомы верифицировался на основании: активности процесса, характерных изменений со стороны ДЗН при офтальмоскопии, данных суточной тонометрии, гониоскопии (наличие характерных изменений угла передней камеры у пациентов с ЭОП: отек корня радужной оболочки, неоваскуляризация и обнажение сосудов корня радужной оболочки, дистрофические изменения корня радужной оболочки и трабекулярной сети), результатам ОКТ и стандартной автоматизированной периметрии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения: Microsoft Excel и пакета «Statistica», 12 (StatSoft, Inc., USA). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Данные приведены в виде медианы (Me), первым и третьим квартилями — Q25–Q75. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовался U-критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика исследуемых групп отображена в виде таблицы со значениями медианы и интерквартильным размахом (верхний и нижний квартиль) (таблица 1).

Диагноз «Симптоматическая офтальмогипертензия» выставлен 30 пациентам (60 глаз и орбит). Активность процесса по шкале CAS составила Me 6 [5; 7] баллов, что соответствует высокоактивному течению ЭОП. Средняя длительность ЭОП от дебюта до постановки диагноза в данной группе пациентов составила Me 6 [4; 7] месяцев, что также по срокам развития соответствует стадии активной клеточной инфильтрации аутоиммунного процесса. Уровень офтальмотонуса при первичном осмотре составил Me 29 [27,5; 29] мм рт. ст.

Диагноз «Впервые выявленная вторичная глаукома, развившаяся на фоне ЭОП» при неактивном течении процесса (активность по шкале CAS Me 2 [1; 2] балла) выставлен 30 пациентам (58 глаз и орбит). Средняя длительность течения ЭОП от дебюта до постановки диагноза составила Me 28 [24; 36] мес. Исходный уровень ВГД на момент постановки диагноза — Me 27 [26; 29] мм рт. ст.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых групп
Table 1. Clinical characteristics of the studied groups

Исследуемый показатель	Группа контроля, n = 30 (60 глаз и орбит)	Группа с симптоматической офтальмогипертензией, n = 30 (60 глаз и орбит)	Группа с вторичной глаукомой, n = 30 (58 глаз и орбит)
Средний возраст, лет, Me [25; 75]	49 [38; 53]	48,5 [42; 60]	55 [52; 64]
Экзофтальмометрия по Гертелю, мм, Me [25; 75]	15 [14; 16]	24 [22; 25]	23 [21; 24]
Активность процесса по шкале CAS, Me [25; 75]	0 [0; 0]	6 [5; 7]	2 [1; 2]
ВГД, мм рт. ст., Me [25; 75]	19 [18; 20]	29 [27,5; 29]	27 [26; 29]
Ср. длительность течения ЭОП, мес., Me [25; 75]	—	6 [4; 7]	28 [24; 36]

Таблица 2. Значение показателей средней толщины слоя нервных волокон перипапиллярной зоны в группе контроля и основной группе
Table 2. Values of the average thicknesss of the peripapillary retinal nerve fiber layer and neuro-retinal rim area in the control and main study groups

Исследуемый показатель	Группа контроля, n = 30 (60 глаз и орбит)	Группа с симптоматической офтальмогипертензией, n = 30 (60 глаз и орбит)	Группа с вторичной глаукомой, n = 30 (58 глаз и орбит)
Средняя толщина СНВС, мкм, Me [25; 75]	92 [89; 95]	95,5 [90; 101]*	85 [80; 89]*
Площадь НРП, мм ² , Me [25; 75]	1,5 [1,4; 1,78]	1,65 [1,5; 1,9]*	1,15 [1,0; 1,2]*
Среднее соотношение диаметра экскавации и диаметра ДЗН, Me [25; 75]	0,32 [0,22; 0,4]	0,38 [0,23; 0,49]	0,55 [0,5; 0,61]*
Толщина СНВС в верхнем секторе, мкм, Me [25; 75]	110 [101; 115,5]	112,5 [104,5; 119]	100,5 [90; 109]*
Толщина СНВС в нижнем секторе, мкм, Me [25; 75]	115,5 [103,5; 121]	127 [115; 136,5]*	105 [101; 111]*
Толщина СНВС в назальном секторе, мкм, Me [25; 75]	66 [62; 70]	71,5 [64; 82,5]*	64 [58; 68]
Толщина СНВС в темпоральном секторе, мкм, Me [25; 75]	62 [58,5; 67]	64,5 [56,5; 71]	53,5 [46; 60]*

* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий обследуемых групп

Спектральная ОКТ позволяет метрически определить толщину СНВС и площадь НРП, которые являются наиболее информативными показателями в ранней диагностике глаукомы.

У пациентов с симптоматической офтальмогипертензией выявлено статистически значимое утолщение средней толщины СНВС перипапиллярного слоя — Me 95,5 [90; 101] мкм (критерий Манна — Уитни, $U = 1107$; $p = 0,0002$), что характерно для компрессионно-ишемической оптиконейропатии при активном течении ЭОП. При анализе площади НРП выявлено статистически значимое увеличение — до 1,65 [1,5; 1,9] мм² (критерий Манна — Уитни, $U = 1425$; $p = 0,04$). Утолщение НРП и перипапиллярного слоя СНВС

возможно обусловлено замедлением кровотока в ретинальных венах и пропотеванием жидкости из капилляров в перипапиллярную сетчатку и ДЗН [3].

Анализ толщины СНВС перипапиллярной зоны по секторам у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией выявил статистически значимое утолщение слоя нервных волокон в назальном секторе — Me 71,5 [64; 82,5] мкм и нижнем секторе — Me 127 [115; 136,5] мкм (критерий Манна — Уитни, $U = 1215$, $p = 0,002$; $U = 934$, $p = 0,0001$ соответственно). Среднее соотношение диаметра экскавации и диаметра ДЗН — Me 0,38 [0,23; 0,49] (критерий Манна — Уитни, $U=1481$; $p = 0,09$).

У пациентов со вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, выявлено статистически значимое истончение средней толщины СНВС (таблица 2) — до Ме 85 [80; 89] мкм (на 8 %) по сравнению с контрольной группой (критерий Манна — Уитни, $U = 553$; $p = 0,00$). При анализе данных толщины СНВС в темпоральном, верхнем, нижнем и назальном секторе выявлены статистически значимые истончения в верхнем — Ме 100,5 [90; 109] мкм, нижнем — Ме 105 [101; 111] мкм и темпоральном секторе — Ме 53,5 [46; 60] (критерий Манна — Уитни, $U = 868$, $p = 0,0003$; $U = 1101$, $p = 0,0005$; $U = 681$, $p = 0,001$ соответственно).

При анализе показателей площади НРП установлено статистически значимое уменьшение у пациентов со вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП — Ме 1,15 [1,0; 1,2] мм² по сравнению с группой контроля (критерий Манна — Уитни, $U = 255,5$; $p = 0,00$). Также у пациентов со вторичной глаукомой установлено увеличение среднего соотношения диаметра экскавации и диаметра ДЗН до Ме 0,55 [0,5; 0,61] по сравнению с контрольной группой (критерий Манна — Уитни, $U = 275$; $p = 0,00$).

Выводы

1. В ходе проведенного исследования у пациентов с симптоматической офтальмогипертензией выявлено статистически достоверное утолщение перипапиллярного слоя до Ме 95,5 [90; 101] мкм (критерий Манна — Уитни, $U = 1107$; $p = 0,0002$), увеличение площади НРП до 1,65 [1,5; 1,9] мм² (критерий Манна — Уитни, $U = 1425$; $p = 0,04$), что является признаком компрессионно-ишемической оптиконейропатии при активном течении ЭОП и, возможно, обусловлено замедлением кровотока в ретинальных венах и пропотеванием жидкости из капилляров в перипапиллярную сетчатку и диск зрительного нерва.

2. Симптоматическая офтальмогипертензия у пациентов с активным течением процесса сочетается с компрессионно-ишемической оптиконейропатией.

3. У пациентов со вторичной глаукомой, развившейся на фоне ЭОП, установлено ремоделирование параметров ДЗН со статистически значимым снижением средней толщины СНВС до Ме 85 [80; 89] мкм (на 8 %) и площади НРП — Ме 1,15 [1,0; 1,2] мм² по сравнению с группой контроля (критерий Манна — Уитни, $U = 255,5$; $p = 0,00$), что характерно для глаукомной оптиконейропатии.

Список литературы

1. Fan SX, Zeng P, Li ZJ, et al. The Clinical Features of Graves' Orbitopathy with Elevated Intraocular Pressure. *J Ophthalmol.* 2021;9879503. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9879503>
2. Лихванцева ВГ, Коростелёва ЕВ, Борисенко ТЕ, Скопинцева ММ. Особенности гидродинамики глаза на фоне тиреодной дисфункции. *Офтальмология.* 2020;17(3):407-413. DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-407-413>
3. Бровкина АФ. Оптическая нейропатия и отёчный экзофтальм: симптом или осложнение? *Офтальмологические ведомости.* 2020;13(1):71-76. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV25334>
4. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1552-1565. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
5. Бровкина АФ, Стоюхина АС. Классификация эндокринной офтальмопатии. *Проблемы эндокринологии.* 2006;52(5):11-15. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl200652511-15>
6. Бровкина АФ. Эндокринная офтальмопатия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 176 с.
7. Бровкина АФ, Щуко АГ. О дифференциальной диагностике некоторых видов оптической нейропатии. *Клиническая офтальмология.* 2008;(1):30-33. [дата обращения 2021 ноябрь 20]. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ofthalmologiya/O_differencialnoy_diagnostike_nekotoryh_vidov_opticheskoy_neyropatii/
8. Таскина ЕС, Харинцева СВ, Харинцев ВВ, Серкин ДМ. Новые возможности в диагностике эндокринной офтальмопатии (обзор литературы). *Клиническая и экспериментальная тиреодология.* 2017;13(3):20-28. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2017320-28>
9. Харинцева СВ, Серебрякова ОВ, Харинцев ВВ, Серкин ДМ. Оптическая когерентная томография в диагностике нейропатии у больных с эндокринной офтальмопатией. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2011;6:97-99. [дата обращения 2021 ноябрь 20]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-diagnostike-neyropatii-u-bolnyh-s-endokrinnoy-ofthalmopatiey>
10. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F. Altered retinal perfusion in patients with inactive graves ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *Endocr Pract.* 2020;26(3):312-317. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0328>
11. Wiersinga WM. Graves orbitopathy a multidisciplinary approach-questions and answers. USA, Karger, 2010. 285p.
12. Лихванцева ВГ, Коростелёва ЕВ, Ковеленова ИВ, Буданова СВ, Бен ПА. Дефицит глазного кровотока - ключевой фактор, определяющий форму вторичной глаукомы при эндокринной офтальмопатии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;9(3):43-49. DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-43-49>

References

1. Fan SX, Zeng P, Li ZJ, et al. The Clinical Features of Graves' Orbitopathy with Elevated Intraocular Pressure. *J Ophthalmol.* 2021;9879503. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9879503>
2. Likhvantseva VG, Korosteleva EV, Borisenko TE, Skopintseva MM. Features of the Eye Hydrodynamics on the Background of Thyroid Dysfunctions. *Ophthalmology in Russia.* 2020;17(3):407-413. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-407-413>

3. Brovkina AF. Optic neuropathy and exophthalmos edematous: symptom or complication? *Ophthalmology journal*. 2020;13(1):71-76.
DOI: <https://doi.org/10.17816/OV25334>
4. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552-1565.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510030>
5. Brovkina AF, Stoyukhina AS. Classification of endocrine ophthalmopathy. *Problems of Endocrinology*. 2006;52(5):11-15. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.14341/probl200652511-15>
6. Brovkina AF. Endocrine ophthalmopathy. Moscow: Geotar Media; 2008. 176 p. (In Russ).
7. Brovkina AF, Schuko AG. On differentiated diagnostics of some types of optical neuropathy. *Clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftalmologiya*. 2008;(1):30-33. (In Russ).
[date of access 2021 November 20]. Available from: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/O_differencialnoy_diagnostike_nekotoryh_vidov_opticheskoy_neuropatii/
8. Taskina ES, Charinzeva SV, Charinzev VV, Serkin DM. New opportunities in endocrine ophthalmopathy diagnostics (review). *Clinical and experimental thyroidology*. 2017;13(3):20-28. (In Russ).
DOI: <https://doi.org/10.14341/ket2017320-28>
9. Kharintseva SV, Serebryakova OV, Kharintsev VV, Serkin DM. Optic coherent tomography in optic neuropathy diagnostics in patients with endocrine ophthalmopathy. *Bull Vost Sib Nauchn Sent*. 2011;(6):97-99. (In Russ.).
[date of access 2021 November 20]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-diagnostike-neyropatii-u-bolnyh-s-endokrinnoy-oftalmopatiey>
10. Mihailovic N, Lahme L, Rosenberger F. Altered retinal perfusion in patients with inactive graves ophthalmopathy using optical coherence tomography angiography. *Endocr Pract*. 2020;26(3):312-317.
DOI: <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0328>
11. Wiersinga WM. Graves orbitopathy a multidisciplinary approach-questions and answers. USA, Karger, 2010. 285p.
12. Likhvantseva VG, Korosteleva EV, Kovelonova IV, Budanov SV, Ben Rezh A. Deficiency of eye blood flow as a key factor determining the form of secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. *Russian Ophthalmological Journal*. 2016. Vol 9(3): 43-49. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-43-49>

Информация об авторах / Information about the authors

Садовская Ольга Петровна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-6878>

e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Дравица Людмила Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-0807>

e-mail: dravitsa_lv@mail.ru

Olga P. Sadovskaya, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1249-6878>

e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Lydmila V. Dravitsa, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8277-0807>

e-mail: dravitsa_lv@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Садовская Ольга Петровна
e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Olga P. Sadovskaya
e-mail: dr.olgasadovskaya@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 19.03.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 12.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022

УДК 616-001.47-09.4-093/-098

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08>

Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клиничко-микробиологических и морфологических методов исследования

Ю. И. Ярец¹, И. А. Славников^{2,3}, З. А. Дундаров²

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская городская клиническая больница № 1, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать клиничко-микробиологические и морфологические особенности ран различных сроков давности, позволяющие дифференцировать стадии инфекционного процесса, и определить рекомендации к дальнейшей тактике предоперационной подготовки.

Материалы и методы. Проведена клиничко-микробиологическая и морфологическая оценка состояния острых и хронических ран 313 пациентов.

Результаты. Колонизированные раны характеризовались наличием патологических признаков (атрофии, рубцовых изменений) в мелкозернистых грануляциях, частота которых увеличивалась с 38,5 % для ран сроком 22–28 суток до 85,1 % для ран сроком более 2 месяцев ($\chi^2 = 14,0$; $p = 0,003$). Инфицированные раны чаще обнаруживались на сроках 22–28 суток (24,6 %, vs 3,9 % для ран сроком более 2 месяцев, $\chi^2 = 40,51$; $p < 0,001$). Критически колонизированные раны, выполненные крупнозернистыми грануляциями, выявлялись на всех сроках существования ран (от 21,6 до 32,8 %). Анализ биоптатов выявил начальные признаки нарушений пролиферации в ранах сроком от 22 до 28 суток, что обосновывает необходимость их отнесения к категории хронических. Нарушение II фазы репарации выявлялось во всех случаях хронических ран; степень выраженности признаков гнойного воспаления увеличивалась в зависимости от стадии инфекционного процесса.

Заключение. Дифференциация стадий инфекционного процесса в ранах с использованием клиничко-микробиологических и морфологических методов исследования необходима для определения показаний к использованию методов местной санации раны и проведению системной антибактериальной терапии на этапе подготовки раны к пластическому закрытию.

Ключевые слова: раневая инфекция, инфекционный процесс, этиологическое значение, морфологическое исследование, клиничко-микробиологическая оценка раны, острая рана, хроническая рана, грануляционная ткань

Вклад авторов. Ярец Ю.И.: идея исследования, концепция и планирование исследований, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография; Славников И.А.: идея исследования, сбор материала, методология клиничко-микробиологических исследований; Дундаров З.А.: общее редактирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках Гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения (письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.01.2018 г. № 14-12/896 «О направлении распоряжения Президента Республики Беларусь»).

Для цитирования: Ярец ЮИ, Славников ИА, Дундаров ЗА. Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клиничко-микробиологических и морфологических методов исследования. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08>

Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation

Yuliya I. Yarets¹, Ilya A. Slavnikov^{2,3}, Zalimhan A. Dundarov²

¹Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus,

³Gomel City Clinical Hospital No.1, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the clinical and microbiological and morphological features of wounds of different duration, allowing to differentiate the stages of the infectious process and to determine recommendations for further tactics of preoperative preparation.

© Ярец Ю. И., Славников И. А., Дундаров З. А., 2022

Materials and methods. Clinical and microbiological and morphological assessment of the state of acute and chronic wounds in 313 patients was performed.

Results. Colonized wounds were characterized by the presence of pathological signs (atrophy, cicatricial changes) in fine-grained granulations, the frequency of which increased from 38.5% for wounds lasting 22–28 days up to 85.1% for wounds lasting more than 2 months ($\chi^2 = 14.0$; $p=0.003$). Infected wounds were more often detected at terms of 22–28 days (24.6%, vs 3.9% for wounds more than 2 months old, $\chi^2=40.51$; $p<0.001$). Critically colonized wounds made up with coarse-grained granulations were detected at all stages of wound existence (from 21.6 to 32.8%). The analysis of biopsy specimens revealed the initial signs of proliferation disorders in 22-28 day wounds, which justifies the need to classify them as chronic. Second phase reparation failure was detected in all cases of chronic wounds; the severity of the signs of purulent inflammation increased depending on the stage of the infectious process.

Conclusion. Differentiation of the stages of the infectious process in wounds using the clinical and microbiological and morphological research methods is necessary for the determination of the indications for the use of local wound debridement and systemic antibiotic therapy at the stage of wound preparation for plastic closure.

Keywords: *wound infection, infectious process, etiological significance, morphological investigation, clinical wound assessment, acute wound, chronic wound, granulation tissue*

Author contributions. Yarets Yu.I.: research idea, research concept and planning, collection of material, analysis and statistical processing of the results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography; Slavnikov I.A.: research idea, collection of material, methodology of clinical trials; Dundarov Z.A.: general editing

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the Grant of the President of the Republic of Belarus in the field of healthcare (letter of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 20, 2018 No. 14-12/896 "On sending the Order of the President of the Republic of Belarus").

For citation: Yarets Yul, Slavnikov IA, Dundarov ZA. Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08>

Введение

На процесс репарации влияет ряд этиологических, системных и местных факторов, предопределяющих особенности патогенеза и различия в течении раневого процесса. Поэтому с позиций современных биохимических, морфологических, микробиологических, иммунологических и других исследований принято разделять понятия «острая рана» (ОР) и «хроническая рана» (ХР) [1, 2]. В норме процесс регенерации раны представляет собой каскад перекрываемых стадий гемостаза, воспаления, пролиферации и ремоделирования. Восстановление целостности ткани происходит за непродолжительный период времени (до 4 недель). При хронической ране процесс репарации часто тормозится на этапе воспаления, которое приобретает патологический характер. Формирование ХР может происходить даже при условии применения технологически более совершенных методов лечения, что указывает на проблему, связанную с диагностикой раневого процесса. В настоящее время нет четких критериев дифференцировки ОР и ХР, что является принципиальным моментом при определении тактики лечения [2, 3].

В русскоязычной литературе синонимом термина «хроническая рана» является «трофическая язва», причиной которой считают артериальную или венозную недостаточность. При отсутствии сосудистой патологии лечащий врач часто не пытается объяснить стагнацию раны

поиском иных причин, что делает прогноз в отношении излечения пациента сомнительным. Более того, термин «трофическая язва» часто превращается в своеобразное алиби для хирурга, позволяющее объяснить пациенту неудовлетворительный исход лечения дефектов покровных тканей тела [4].

Первопричинами задержки заживления, развития различных осложнений репарации считаются инфекционный процесс и дисбаланс иммунных механизмов [5, 6]. Пациент до момента попадания в специализированное отделение, как правило, имеет периоды предшествующего амбулаторного и стационарного лечения в различных медицинских учреждениях. При лечении в условиях стационара пациенты с ранами часто пребывают в общих палатах отделений абдоминальной и гнойной хирургии, что приводит к контактам ран внутрибольничной микрофлорой, способной изменять свой патогенный потенциал и обладающей устойчивостью к антибиотикам и антисептикам. Микроорганизмы в ране формируют биопленку, способствуя снижению регенераторного потенциала раны, нарушению пролиферации. С другой стороны, недооценка клинического состояния раны, неполноценная хирургическая обработка и неадекватность методов микробиологической санации также способствует переходу острой раны в хроническую [7].

Современная стратегия лечения ран «Wound bed preparation» предопределяет комплексное воздействие на факторы регенерации,

итоком которого является формирование здоровой грануляционной ткани и возможность выполнения пластического закрытия раны с минимальным риском послеоперационных осложнений [8]. При выборе метода лечения в специализированном отделении важнейшую роль играет адекватная оценка локального статуса раны в комплексе с возможностями диагностической службы. Keast D.H. et al. в 2004 г. предложена система MEASURE, которая в настоящее время широко используется в практике и предназначена для стандартизации терминологии в клинической оценке раны [9]. Диагностика инфекции ОР обычно не представляет труда: наличие четких клинических признаков, подтвержденных результатами микробиологического посева раневого отделяемого, позволяет быстро идентифицировать раневую инфекцию и начать лечебные мероприятия [10]. Для ХР возникают трудности в определении стадий инфекционного процесса, установлении момента перехода одной стадии в другую при его прогрессировании [11]. Среди клинических методов оценки состояния инфекционно-воспалительного процесса в ХР используют мнемосхемы NERDS&STONEES [12]. Однако ни одна из систем клинической оценки раны не позволяет выявить нарушения пролиферации в области раневого дефекта. Морфологическое исследование грануляционной ткани позволит объективно установить признаки хронизации раневого процесса в более ранние сроки, что даст возможность обоснования использования адекватных методов раневого дебридмента и стимуляции процессов репарации.

Цель исследования

Проанализировать клинико-микробиологические и морфологические особенности ран различных сроков давности, позволяющие дифференцировать стадии инфекционного процесса и определить рекомендации к дальнейшей тактике предоперационной подготовки.

Материалы и методы

Обследовано 313 пациентов с ранами (срок раны более 5–7 суток), которые поступали в ожоговое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» за период 2012–2020 гг. для оказания специализированной медицинской помощи. Дефекты покровных тканей тела были представлены посттравматическими ранами (после механических травм, термических ожогов), постнекротическими ранами (после гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подлежащих тканей), трофическими язвами (на культиях нижних конечностей после длительного ношения протеза), нейротрофическими (вследствие трав-

мы периферических нервов), пролежнями III стадии (после длительного сдавления тканей). К категории ОР относили раны сроком от 5 до 21 суток, которые на основании теоретических данных о механизмах течения раневого процесса [13] разделяли на 2 подгруппы: от 5 до 10 суток ($n = 34$), от 11 до 21 суток ($n = 50$). ХР разделяли исходя из определений этого термина [14, 15]: раны сроком 5–6 недель ($n = 43$), 7–8 недель ($n = 23$), более 2 месяцев ($n = 102$). Отдельно выделяли раны сроком от 22 до 28 суток ($n = 61$), так как в настоящее время в специальных руководствах отсутствуют четкие критерии, позволяющие относить указанные дефекты к категории ОР или ХР.

Для оценки клинического состояния раны использовали рекомендации WUWHS (World Union of Wound Healing Societies) [16, 17] и мнемосхемы NERDS&STONEES [12]. При оценке состояния ОР обращали внимание на наличие признаков воспаления: боль, гиперемия кожи, отек мягких тканей, местная гипертермия. Для описания состояния ХР использовали критерии системы MEASURE [9]. При наличии признаков воспаления устанавливали основные стадии инфекционного процесса. Критериями критической колонизации по NERDS являлись: N (non-healing wound) — стагнация размеров раны; E (exudative wound) — экссудация из раны и мацерация ее краев; R (red and bleeding wound) — ярко-красные (багровые), хрупкие, легко травмируемые грануляции; D (debris in the wound) — раневой детрит; S (smell from the wound) — неприятный запах из раны. Критериями инфекции по «STONEES» считали: S (size is bigger) — увеличение размеров раны; T (temperature increased) — местная гипертермия; O (probes to or exposed bone) — углубление раны до кости; N (new areas of breakdown) — новые очаги деструкции; EE (exudate, erythema and oedema) — увеличение количества экссудата, смена его характера на гнойный; гиперемия и отек окружающих тканей; S (smell from the wound) — неприятный запах из раны. Учитывали присутствие не менее 3 критериев, что, согласно процедуре валидации NERDS&STONEES, показывает наиболее высокий уровень специфичности и чувствительности [12].

Для гистологического исследования выполняли биопсию раны, при этом в образец включали участок здоровой ткани и зону наиболее выраженных гнойно-некротических изменений грануляционной ткани. Степень активности воспалительной реакции и нарушений пролиферации определяли согласно инструкции по применению № 018-0218 от 16.03.2018 г. Результаты анализа морфологических критериев представ-

ляли в виде: Si 0, Si 1, Si 2, Si 3 — что соответствовало отсутствию, низкой, умеренной, высокой степени активности воспаления; Sp 0, Sp 1, Sp 2, Sp 3 — что соответствовало отсутствию, минимальным, умеренным, выраженным нарушениям пролиферации [18].

Для подтверждения инфекционной этиологии воспалительного статуса всем пациентам выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого согласно разработанным нами рекомендациям [19]. Исследование выполнялось однократно, на момент поступления пациентов.

При статистическом описании результатов встречаемость клинических и морфологических признаков выражали в относительных частотах (%). Частотный анализ в таблицах сопряженности проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5) оценку значимости проводили с помощью рандомизированной

процедуры Монте-Карло. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Воспалительный статус имели 53 % ($n = 18$) ОР сроком 5–10 суток, основными клиническими признаками были гиперемия кожи, локальная гипертермия, отек мягких тканей. Болевой синдром отмечали 88 % пациентов ($n = 30$) вне зависимости от наличия или отсутствия воспаления, что можно было объяснить существованием раневого дефекта как такового. С увеличением срока существования раны до 11–21 суток частота боли снижалась до 40 % ($n = 20$) ($\chi^2 = 19,54$; $p < 0,001$) и наблюдалась не во всех случаях ран, имеющих признаки воспаления. Реже выявлялась локальная гипертермия (16 %, $n = 8$, $\chi^2 = 12,92$; $p < 0,001$); наиболее характерными признаками воспаления были отек мягких тканей и гиперемия кожи (таблица 1).

Таблица 1. Клинико-микробиологические характеристики острых ран
Table 1. Clinical and microbiological characteristics of acute wounds

Признак	Раны сроком 5–10 суток ($n = 34$)		Раны сроком 11–21 суток ($n = 50$)		χ^2 p
Клинические признаки воспаления, n (%)					
Боль	30 (88)		20 (40)		19,54 < 0,001
Отек мягких тканей	17 (50)		30 (60)		0,82 0,38
Гиперемия кожи	18 (53)		30 (60)		0,41 0,65
Локальная гипертермия	18 (53)		8 (16)		12,92 < 0,001
Результаты микробиологического посева, n (%)					
Признак	Воспаление есть ($n = 18$)	Воспаления нет ($n = 16$)	Воспаление есть ($n = 30$)	Воспаления нет ($n = 20$)	χ^2 p
Роста нет	0 (0)	10 (62,5)	0 (0)	10 (50)	-
Монокультуры	10 (55,6)	6 (37,5)	20 (66,7)	6 (30)	1,01 0,48
Ассоциации	8 (44,4)	0	10 (33,3)	4 (20)	2,79 0,25

Из раневого отделяемого ОР сроком от 5 до 21 суток, проявляющих клинические признаки воспаления, высевались микроорганизмы. Практически с одинаковой частотой обнаруживались грамположительные бактерии (Грам(+), 52,1 %, $n = 38$): *Staphylococcus aureus* (35,6 %, $n = 26$), CoNS (coagulase-negative staphylococci — коагулазонегативные стафилококки, 5,5 %, $n = 4$), *Enterococcus faecalis* (8,3 %, $n = 6$), *Streptococcus viridans* (2,7 %, $n = 2$) и грамотрицательные бактерии (Грам(-), 47,9 %, $n = 35$): неферментирующие бактерии (НФБ, 27,4 %, $n = 20$) — *Acinetobacter*

baumannii, *Pseudomonas aeruginosa*; представители порядка Enterobacteriales (20,5 %, $n = 15$) — *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*. Даже при отсутствии признаков воспаления, нормальном состоянии грануляций из ОР высевались монокультуры и ассоциации микроорганизмов (таблица 1).

На основании результатов микробиологического посева XP, не имеющие клинических признаков воспаления, разделились на 2 категории (таблица 2).

Таблица 2. Результаты оценки хронических ран, не имеющих признаков воспаления, по системе MEASURE

Table 2. Results of the assessment of chronic wounds that do not have signs of inflammation according to the MEASURE system

Хронические раны, в которых не наблюдались признаки воспаления						
Признак	Описание	22–28 суток	5–6 недель	7–8 недель	Более 2 месяцев	χ^2 p*
Раны, из которых не высеивались микроорганизмы, n (%)						
MEASURE	Количество, n (%)	13 (21,3)	9 (20,9)	3 (13,0)	9 (8,8)	
M Measure/ размер раны	Размер, см ²	60,0 (42,0; 180,0)	55,0 (36,0; 140,0)	56,0 (42,0; 150,0)	52,0 (31,0; 160,0)	H = 7,2** P = 0,11
E Exudate/ экссудат	Скудный или отсутствует	11 (84,6)	8 (88,9)	3 (100)	7 (77,8)	1,02 0,79
	Умеренный	2 (15,4)	1 (11,1)	0 (0)	2 (22,2)	
	Серозный	11 (84,6)	8 (88,9)	3 (100)	7 (77,8)	3,67 0,81
	Серозно-геморрагический	2 (15,4)	0 (0)	0 (0)	1 (11,1)	
	Серозно-гнойный	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)	1 (11,1)	
A Appearance/ внешний вид раны	Мелкозернистые, бледно-розовые, плотные, влажные, блестящие грануляции	13 (100)	7 (77,8)	1 (33,3)	5 (55,6)	9,30 0,021
	Признаки патологически измененных грануляций (атрофия, рубцовые изменения)	0 (0)	2 (22,2)	2 (66,7)	4 (44,4)	
S Suffering/ боль	Есть	10 (76,9)	6 (66,7)	3 (100)	9 (100)	4,36 0,21
	Нет	3 (23,1)	3 (33,3)	0 (0)	0 (0)	
U Undermining/ деструкция	Есть	1 (7,7)	3 (33,3)	1 (33,3)	4 (44,4)	4,4 0,23
	Нет	12 (92,3)	6 (66,7)	2 (66,7)	5 (55,6)	
R Reevaluate/ наблюдение	Не применимо (описание локального статуса проводили однократно, на момент поступления пациента)					
E Edge/ край раны	Есть	1 (7,7)	2 (22,2)	1 (33,3)	3 (33,3)	2,53 0,42
	Нет	12 (92,3)	7 (77,8)	2 (66,7)	6 (66,7)	
Колонизированные раны, n (%)						
MEASURE	Количество, n (%)	13 (21,3)	14 (32,6)	13 (56,5)	67 (65,7)	
M	Размер, см ²	65 (48,0; 160,0)	52,0 (31,0; 145,0)	59,0 (35,0; 150,0)	50,0 (35,0; 170,0)	H = 7,4** P = 0,18
E	Скудный или отсутствует	9 (69,2)	5 (35,7)	5 (38,5)	33 (49,3)	3,69 0,301
	Умеренный	4 (30,8)	9 (64,3)	8 (61,5)	34 (50,7)	
	Серозный	9 (69,2)	6 (42,9)	6 (46,2)	43 (64,2)	4,99 0,55
	Серозно-геморрагический	1 (7,7)	4 (28,6)	2 (15,4)	9 (13,4)	
	Серозно-гнойный	3 (23,1)	4 (28,6)	5 (38,5)	15 (22,4)	
A	Мелкозернистые, бледно-розовые, плотные, влажные, блестящие грануляции	8 (61,5)	5 (35,7)	3 (23,1)	10 (14,9)	14,0 0,003
	Признаки патологически измененных грануляций (атрофия, рубцовые изменения)	5 (38,5)	9 (64,3)	10 (76,9)	57 (85,1)	
S	Есть	7 (53,8)	9 (64,3)	9 (69,2)	24 (35,8)	7,83 0,045
	Нет	6 (46,2)	5 (35,7)	4 (30,8)	43 (64,2)	
U	Есть	3 (23,1)	5 (35,7)	5 (38,5)	31 (46,3)	2,69 0,45
	Нет	10 (76,9)	9 (64,3)	8 (61,5)	36 (53,7)	
R	Не применимо (описание локального статуса проводили однократно, на момент поступления пациента)					
E	Есть	5 (38,5)	5 (35,7)	6 (46,2)	33 (49,3)	1,18 0,78
	Нет	8 (61,5)	9 (64,3)	7 (53,8)	34 (50,7)	
Результат посева	Монокультуры	10 (76,9)	6 (42,9)	9 (69,2)	42 (62,7)	3,72 0,31
	Ассоциации	3 (23,1)	8 (57,1)	4 (30,8)	25 (37,3)	

* Оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;

** Определение различий по количественным показателям проводили с использованием H-критерия Краскела — Уоллиса

Раны, имеющие отрицательный результат посева вне зависимости от срока давности, характеризовались преимущественно скудным серозным раневым отделяемым или его отсутствием (от 77,8 до 100 % случаев), наличием болевого синдрома (от 66,7 до 100 % случаев), отсутствием признаков деструкции (туннелирования, карманов, подрытого края; от 55,6 до 100 % случаев), отсутствием изменений со стороны тканей, окружающих рану (гиперемия кожи, отек, мацерация кожи; от 66,7 до 92,3 %). Раны сроком 22–28 суток были выполнены нормальными мелкозернистыми, бледно-розовыми, плотными, влажными, блестящими грануляциями. В 44,4 % случаев ран давностью более 2 месяцев выявлялись признаки патологических изменений: атрофия, рубцовые изменения ($\chi^2 = 9,3$; $p < 0,021$).

В ранах, имеющих положительный результат микробиологического посева, в 30,8–64,3 % случаев обнаруживалась умеренная экссудация. Раневое отделяемое преимущественно было серозного характера, реже — серозно-геморрагического или серозно-гнояного. Частота выявления болевого синдрома значительно снижалась с увеличением срока существования раны ($\chi^2 = 7,83$; $p = 0,045$). На минимальных сроках существования ХР (22–28 суток) в 38,5 % случаев встречались патологические изменения грануляционной ткани, частота обнаружения последних была максимальной в ранах давностью более 2 месяцев — 85,1 % ($\chi^2 = 14,0$; $p = 0,003$). Микробиота ран была представлена монокультурами и ассоциациями, частота встречаемости которых не различалась на различных сроках существования. Учитывая соблюдение необходимых правил преаналитического этапа получения раневого отделяемого, можно исключить возможность обнаружения контаминантов в результате микробиологического посева [19]. Выделенные изоляты будут иметь клиническое значение в плане нарушения процесса заживления, что, несмотря на отсутствие явного воспалительного статуса, подтверждается клиническими особенностями грануляционной ткани (таблица 2). Поэтому корректным будет использование понятия «колонизированная рана». Структуру микроорганизмов, колонизирующих ХР, представляли в основном Грам(+) бактерии (72,6 %, $n = 111$): *S. aureus* (34 %, $n = 52$), CoNS (14,3 %, $n = 22$), *E. faecalis* (21 %, $n = 32$), *Streptococcus viridans* (3,3 %, $n = 5$). Грам(–) бактерии обнаруживались в 24,8 % случаев ($n = 38$): порядок Enterobacterales (16,3 %, $n = 25$), НФБ (8,5 %, $n = 13$). В 2,6 % случаев

($n = 4$) высевались грибы рода *Candida* (*Candida albicans*).

Критически колонизированные ХР характеризовались умеренной (от 16,7 до 59,1 % случаев) или обильной экссудацией (от 40,9 до 83,3 % случаев) с мацерацией краев раны, присутствием раневого детрита (рыхлого, влажного струпа, не имеющего прочной связи с подлежащей или окружающей тканью, от 63,6 до 100 %), наличием неприятного запаха из раны (от 45 до 100 %). С высокой частотой (от 70 до 100 % случаев) раневое ложе было выполнено багровыми, легко травмируемыми грануляциями (таблица 3).

Из критически колонизированных ран высевались монокультуры и ассоциации микроорганизмов; частота обнаружения последних увеличивалась на более поздних сроках ран до 81,8 % ($\chi^2 = 7,79$; $p = 0,049$). Этиологически значимыми бактериями преимущественно были *S. aureus* (36,5 %, $n = 38$) и НФБ (30,8 %, $n = 32$) 1 *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Также вклад вносили энтеробактерии (15,4 %, $n = 16$) — *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae*, *Citrobacter farmeri*. CoNS (5,8 %, $n = 6$) и *E. faecalis* (11,5 %, $n = 12$) не имели самостоятельного значения и обнаруживались только в составе ассоциаций.

Для оценки динамических изменений в состоянии раны и определения клинических признаков инфекции по критериям STONEES использовались данные, полученные при оказании медицинской помощи пациентам на предыдущем этапе. Наряду с увеличением размеров раны признаками инфекции были: локальная гипертермия (от 86,7 до 100 %); увеличение экссудации из раны гнойного характера (от 50 до 87,5 %); местная гиперемия и отек мягких тканей (от 50 до 86,7 %); наличие неприятного запаха. Инфицированные раны были выполнены патологически измененными ярко-красными (багровыми), легко травмируемыми грануляциями; новые очаги деструкции были наиболее характерны для ран сроком 7 недель ($\chi^2 = 9,46$; $p = 0,024$). По результатам посева в инфицированных ХР преобладали ассоциации. Наиболее частыми представителями были НФБ (31,6 %, $n = 18$) — *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. В структуру выделенных энтеробактерий (19,3 %, $n = 11$) основной вклад вносили *P. mirabilis* ($n = 8$). *S. aureus* (26,3 %, $n = 15$) обнаруживались как в монокультуре, так и в составе ассоциаций. В 21 % случаев ($n = 12$) выделялись *E. faecalis* и только в смешанных культурах. Минимальной была частота обнаружения CoNS (1,8%, $n = 1$).

Таблица 3. Клинико-микробиологические характеристики критически колонизированных и инфицированных хронических ран

Table 3. Clinical and microbiological characteristics of critically colonized and infected chronic wounds

Хронические раны, в которых наблюдались признаки воспаления						
Признак	Описание	22–28 суток	5–6 недель	7–8 недель	Более 2 месяцев	χ^2 p*
Критическая колонизация, n (%)						
NERDS	Количество, n (%)	20 (32,8)	12 (27,9)	5 (21,7)	22 (21,6)	
N	Есть	20 (100)	12 (100)	5 (100)	22 (100)	—
	Нет	0	0	0	0	
E	Умеренное	8 (40)	2 (16,7)	2 (40)	13 (59,1)	5,82 0,12
	Обильное	12 (60)	10 (83,3)	3 (60)	9 (40,9)	
R	Есть	14 (70)	9 (75)	5 (100)	16 (72,7)	1,97 0,63
	Нет	6 (40)	3 (25)	0 (0)	6 (27,3)	
D	Есть	17 (85)	8 (66,7)	5 (100)	14 (63,6)	4,63 0,19
	Нет	3 (15)	4 (33,3)	0 (0)	8 (36,4)	
S	Есть	9 (45)	8 (66,7)	5 (100)	17 (77,3)	7,76 0,049
	Нет	11 (55)	4 (33,3)	0 (0)	5 (22,7)	
Результат посева	Монокультуры	10 (50)	7 (58,3)	1 (20)	4 (18,2)	7,79 0,049
	Ассоциации	10 (50)	5 (41,7)	4 (80)	18 (81,8)	
Инфекция, n (%)						
STONEES	Количество, n (%)	15 (24,6)	8 (18,6)	2 (8,7)	4 (3,9)	
S	Есть	8 (53,3)	5 (62,5)	2 (100)	4 (100)	4,18 0,34
	Нет	7 (46,7)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	
T	Есть	13 (86,7)	7 (87,5)	2 (100)	4 (100)	0,88 1,00
	Нет	2 (13,3)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
O	Есть	3 (20)	3 (37,5)	1 (50)	1 (25)	1,34 0,72
	Нет	12 (80)	5 (62,5)	1 (50)	3 (75)	
N	Есть	5 (33,3)	2 (25)	2 (100)	4 (100)	9,46 0,024
	Нет	10 (66,7)	6 (75)	0 (0)	0 (0)	
E (экссудат)	Увеличение	11 (73,3)	7 (87,5)	1 (50)	3 (75)	1,37 0,84
	Нет увеличения	4 (26,7)	1 (12,5)	1 (50)	1 (25)	
E (гиперемия и отек)	Есть	13 (86,7)	6 (75)	1 (50)	3 (75)	1,68 0,73
	Нет	2 (13,3)	2 (25)	1 (50)	1 (25)	
S	Есть	12 (80)	7 (87,5)	2 (100)	4 (100)	1,46 0,86
	Нет	3 (20)	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	
Результат посева	Монокультуры	6 (40)	3 (37,5)	1 (50)	0 (0)	2,55 0,47
	Ассоциации	9 (60)	5 (62,5)	1 (50)	4 (100)	

* Оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло

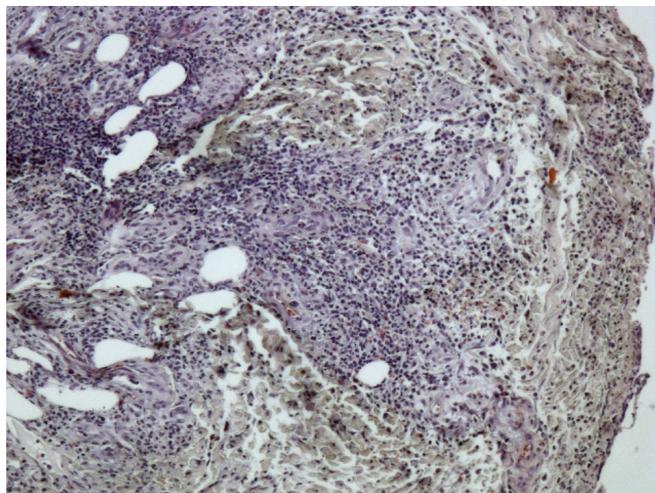
В целом, частота обнаружения колонизированных ХР, имеющих патологически измененные грануляции (атрофия, рубцовые изменения), увеличивалась на поздних сроках существования ран (с 21,3 % для ран сроком 22–28 суток до 65,7 % для ран сроком более 2 месяцев). Раны, имеющие клинические признаки инфекции по STONEES, чаще обнаруживались на сроках 22–28 суток (24,6 %, vs 3,9 % для ран сроком более 2 месяцев, $\chi^2 = 40,51$; $p < 0,001$). Частота обнаружения критически колонизированных ран по NERDS, выполненных крупнозернистыми грану-

ляциями, была практически одинаковой на всех сроках существования ран (от 21,6 до 32,8 %).

По результатам гистологического исследования обнаружены различия в степени выраженности воспаления для различных категорий ОР сроком от 5 до 21 суток ($\chi^2 = 37,27$ и $54,667$; $p < 0,001$). Инфицированные ОР, выполненные крупнозернистыми грануляциями, характеризовались наиболее высокими уровнями активности гнойного воспаления (Si 3 и Si 2). При микроскопии присутствовал умеренный или выраженный отек эпидермиса и дермы, полнокровие сосудов краев

раны, выявлялся гнойно-некротический детрит, занимающий от 30 до 50 % или более площади среза биоптата, в детрите обнаруживались микробные тела. Степень выраженности грануляционной ткани в биоптате составляла от 25 до 75 %

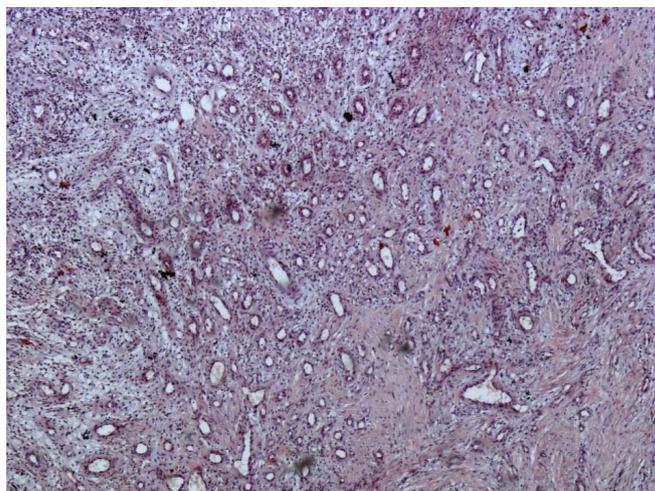
в зависимости от срока раны. Грануляционная ткань была диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, которые обнаруживались и в прилежащих участках ткани раны, а также формировали очаговые скопления (рисунок 1).



Препарат крупнозернистой грануляционной ткани острой раны, имеющей клинические признаки воспаления и положительный результат микробиологического посева. Выраженный гнойно-некротический детрит, занимающий до 50 % и более от среза биоптата. Увеличение: $\times 200$
Рисунок 1. Гистологический признак активности гнойного воспаления
Figure 1. Histological sign of the activity of purulent inflammation

Острые раны, не проявляющие клинических признаков воспаления, но имеющие положительные результаты микробиологического посева, были выполнены мелкозернистыми грануляциями и обнаруживали чаще минимальные (Si 1), реже — умеренные (Si 2) морфологические признаки гнойного воспаления. В 60 % ОР сроком от 5 до 21 суток, из которых не высевались микроорганизмы, гнойное воспаление отсутствовало; в 40 % случаев было минимальным, проявляясь только наличием отека эпидермиса и дермы, слабо или умеренно выраженным пол-

нокровием сосудов, наличием единичных нейтрофилов в поверхностных слоях грануляций. Гнойно-некротический детрит либо отсутствовал, либо занимал не более 30 % площади среза биоптата, а микробные тела обнаруживались преимущественно в его поверхностных отделах. Грануляции были развиты достаточно — от 25 до 75 % биоптата, в их поверхностных слоях в виде мелких очагов или диффузно располагались нейтрофильные лейкоциты. Единичные нейтрофилы обнаруживались в прилежащих участках здоровой ткани (рисунок 2).



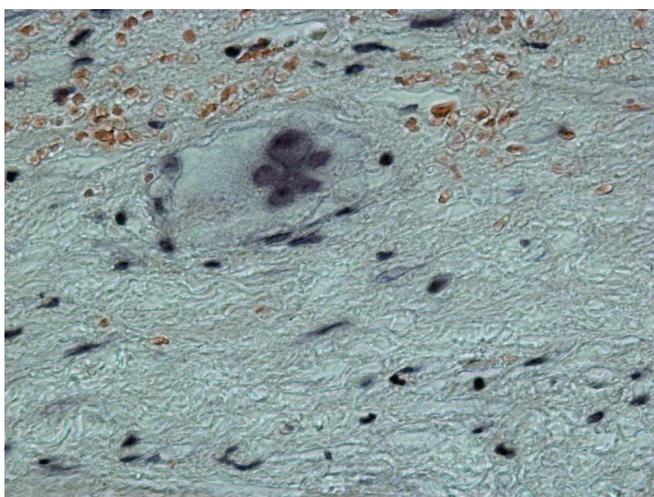
Препарат мелкозернистой грануляционной ткани острой раны, не проявляющей клинические признаки воспаления и имеющей положительный результат микробиологического посева. Развитая грануляционная ткань, занимающая до 75 % среза биоптата. Увеличение: $\times 200$
Рисунок 2. Гистологическая картина нормальной грануляционной ткани
Figure 2. Histological picture of normal granulation tissue

Во всех случаях в биоптатах ОР сроком от 5 до 21 суток морфологические признаки нарушений пролиферации отсутствовали.

В ранах сроком 22–28 суток обнаруживались начальные признаки нарушений II пролиферативной фазы репарации. Степень выраженности воспаления увеличивалась в зависимости от стадии инфекционного процесса ($\chi^2 = 48,227$; $p < 0,001$). Нарушения пролиферации в 53,3 и 61,5 % биоптатов мелкозернистой грануляционной ткани ран сроком 22–28 суток носили минимальный характер (Sp 1). В 23,1 и 40 % случаев обнаруживались умеренные нарушения пролиферации, которые выражались в присутствии

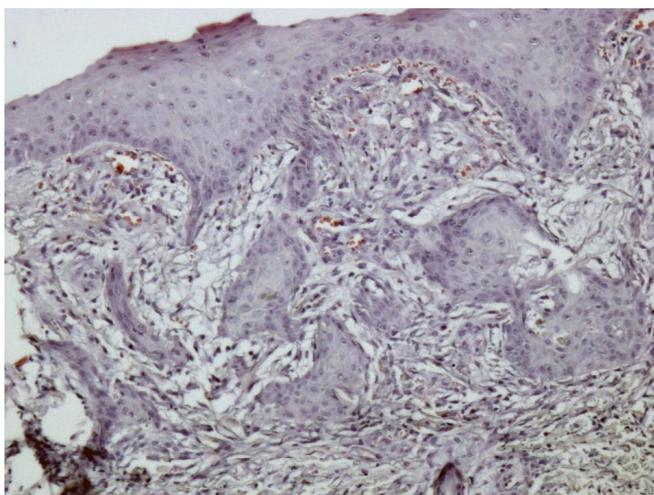
макрофагов и гигантских клеток (рисунок 3), признаков псевдоэпителиоматозной гиперплазии поверхностного краевого эпителия (рисунок 4), наличия эластических волокон.

Пролонгированное патологическое воспаление в сочетании с нарушением роста грануляций и эпителиальной миграции является отличительной особенностью ХР [20]. Выявленные морфологические признаки, отражающие возникновение патологических изменений пролиферативной фазы раневого процесса на фоне сохраняющихся признаков воспаления, обосновывают необходимость отнесения ран сроком 22–28 суток к категории ХР.



Препарат мелкозернистой грануляционной ткани, имеющей макроскопические признаки рубцовых изменений. Формирование гигантской клетки из макрофагов. Увеличение: $\times 400$

Рисунок 3. Гистологический признак нарушения пролиферации (формирование гигантской клетки)
Figure 3. Histological sign of impaired proliferation (giant cell formation)

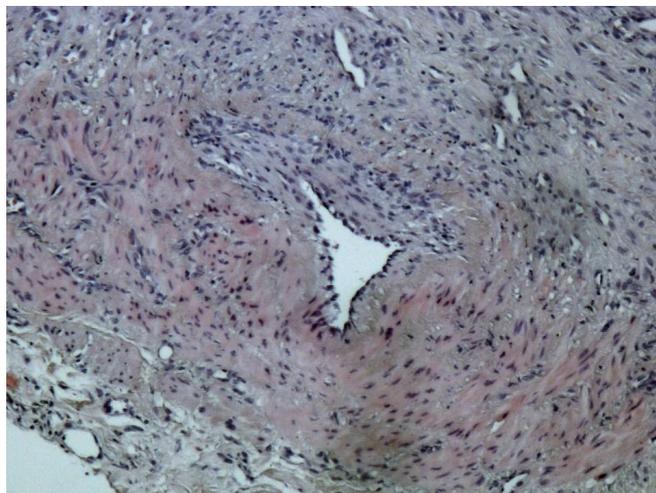


Гистологический препарат биоптата мелкозернистой грануляционной ткани, имеющей макроскопические признаки атрофии. Выраженная псевдоэпителиоматозная гиперплазия поверхностного эпителия края раны. Увеличение: $\times 200$

Рисунок 4. Гистологический признак нарушения пролиферации (псевдоэпителиоматозная гиперплазия поверхностного эпителия)
Figure 4. Histological sign of impaired proliferation (pseudoepitheliomatous hyperplasia of the surface epithelium)

В ХР более поздних сроков давности минимальные нарушения пролиферации встречались только в ранах сроком 5–6 недель (Sp 1: от 7,1 до 25 %). С увеличением давности существования раны (от 7 недель и более) наряду с умеренными

нарушениями регистрировались признаки выраженных нарушений пролиферации, такие как гиалиноз стенок сосудов и межтканевого вещества, очаги патологической регенерации (рисунок 5).



Гистологический препарат биоптата мелкозернистой грануляционной ткани, имеющей макроскопические признаки рубцовых изменений. Гиалиноз стенки сосуда и окружающей соединительной ткани. Увеличение: $\times 400$

Рисунок 5. Гистологический признак нарушения пролиферации (гиалиноз стенок сосудов и межтканевого вещества)
Figure 5. Histological sign of impaired proliferation (hyalinosis of vessel walls and interstitial substance)

Нарушения пролиферации выявлялись во всех биоптатах ХР, степень ее выраженности во всех категориях ран не различалась. Для большинства ХР степень выраженности признаков гнойного воспаления увеличивалась в зависимости от стадии инфекционного процесса (таблица 4).

Заключение

С увеличением срока ОР от 5 до 21 суток уменьшалась частота выявления болевого синдрома — с 88 до 40 % ($\chi^2 = 19,54$; $p < 0,001$) и локальной гипертермии — с 53 до 16 % ($\chi^2 = 12,92$; $p < 0,001$); характерными признаками воспаления были отек мягких тканей и гиперемия кожи.

Даже при отсутствии воспаления, нормальном состоянии грануляций (мелкозернистые, бледно-розовые, плотные, влажные, блестящие) из ОР высевались микроорганизмы. Клиническое значение изолятов-колонизаторов заключается в нарушении заживления, что подтверждается появлением патологических изменений мелкозернистых грануляций, частота которых увеличивалась с 38,5 % для ран сроком 22–28 суток до 85,1 % для ран сроком более 2 месяцев ($\chi^2 = 14,0$; $p = 0,003$).

Частота обнаружения колонизированных ХР, имеющих патологические измененные грануляции (атрофия, рубцовые изменения), увеличивалась на наиболее поздних сроках (с 21,3 % для ран сроком 22–28 суток до 65,7 % для ран сроком более 2 месяцев). Раны, имеющие признаки ин-

фекции по STONEES, чаще обнаруживались на сроках 22–28 суток (24,6 %, vs 3,9 % для ран сроком более 2 месяцев, $\chi^2 = 40,51$; $p < 0,001$). Частота выявления критически колонизированных ран по NERDS, выполненных крупнозернистыми грануляциями, была практически одинаковой на всех сроках существования ран (от 21,6 до 32,8 %). Этиологическое значение для критически колонизированных и инфицированных ран имели *S. aureus* (36,5 и 26,3 % соответственно); НФБ (30,8 и 31,6 %) — *P. aeruginosa* и *A. baumannii*; энтеробактерии (15,4 и 19,3 %) — *P. mirabilis*.

Наличие признаков нарушений II пролиферативной фазы репарации в ранах, имеющих «пограничные» сроки существования, — от 22 до 28 суток, обосновывает необходимость их отнесения к категории ХР. Степень выраженности гнойного воспаления в ХР увеличивалась в зависимости от стадии инфекционного процесса (колонизация, критическая колонизация, инфекция) ($\chi^2 = 26,016$ и $31,755$ для ран 5–6 недель и более 2 месяцев, $p < 0,001$).

Клинико-морфологический воспалительный статус острой гранулирующей раны (срок от 5 до 21 суток), положительный результат микробиологического посева являются показаниями к этиотропной антибактериальной терапии. Колонизированные раны, выполненные мелкозернистыми грануляциями с патологическими изменениями, обосновывают применение механических и физических методов дебридмента.

Сочетание нескольких сеансов дебридмента, местные антисептические средства рекомендованы в лечении критически колонизированных ран. Инфицированные раны являются показани-

ем к проведению этиотропной системной антибактериальной терапии в комплексе с местной санацией раны путем использования сеансов механического и физического дебридмента.

Таблица 4. Морфологические характеристики ран пациентов на различных сроках существования
Table 4. Morphological characteristics of patients' wounds at different periods of existence

Признаки раны	Степень активности гнойного воспаления, n (%)				χ^2 p*	Степень выраженности нарушений пролиферации, n (%)				χ^2 p*
	Si 0	Si 1	Si 2	Si 3		Sp 0	Sp 1	Sp 2	Sp 3	
5–10 суток (n = 34)										
Роста нет (n = 10)	6 (60)	4 (40)	0	0	37,274 < 0,001	10 (100)	0	0	0	-
Колонизация (n = 6)	0	4 (66,7)	2 (33,3)	0		6 (100)	0	0	0	
Инфекция (n = 18)	0	0	10 (55,6)	8 (44,4)		18 (100)	0	0	0	
11–21 суток (n = 50)										
Роста нет (n = 10)	6 (60)	4 (40)	0	0	54,667 < 0,001	10 (100)	0	0	0	-
Колонизация (n = 10)	0	6 (60)	4 (40)	0		10 (100)	0	0	0	
Инфекция (n = 30)	0	0	16 (53,3)	14 (46,7)		30 (100)	0	0	0	
22–28 суток (n = 61)										
Роста нет (n = 13)	3 (23,1)	10 (76,9)	0	0	48,272 < 0,001	2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)	0	2,261 0,910
Колонизация (n = 13)	0	3 (23,1)	10 (76,9)	0		2 (15,4)	8 (61,5)	3 (23,1)	0	
Критическая колонизация (n = 20)	0	10 (50)	10 (50)	0		4 (20)	10 (50)	6 (30)	0	
Инфекция (n = 15)	0	0	10 (66,7)	5 (33,3)		1 (6,7)	8 (53,3)	6 (40)	0	
5–6 недель (n = 43)										
Роста нет (n = 9)	0	6 (66,7)	3 (33,3)	0	26,016 < 0,001	0	1 (11,1)	6 (66,7)	2 (22,2)	6,256 0,420
Колонизация (n = 14)	0	3 (21,4)	10 (71,4)	1 (7,2)		0	1 (7,1)	6 (42,9)	7 (50)	
Критическая колонизация (n = 12)	0	2 (16,7)	8 (66,6)	2 (16,7)		0	4 (33,3)	6 (50)	2 (16,7)	
Инфекция (n = 8)	0	0	2 (25)	6 (75)		0	2 (25)	4 (50)	2 (25)	
7–8 недель (n = 23)										
Роста нет (n = 3)	0	0	3 (100)	0	8,640 0,246	0	0	3 (100)	0	5,243 0,170
Колонизация (n = 13)	0	1 (7,7)	10 (76,9)	2 (15,3)		0	0	6 (46,2)	7 (53,8)	
Критическая колонизация (n = 5)	0	0	3 (60)	2 (40)		0	0	3 (60)	2 (40)	
Инфекция (n = 2)	0	0	0	2 (100)		0	0	0	2 (100)	
Более 2 месяцев (n = 102)										
Роста нет (n = 9)	0	3 (33,3)	6 (66,7)	0	31,755 < 0,001	0	0	5 (55,6)	4 (44,4)	0,181 0,981
Колонизация (n = 67)	0	10 (15)	50 (74,6)	7 (10,4)		0	0	39 (58,2)	28 (41,8)	
Критическая колонизация (n = 22)	0	0	14 (63,6)	8 (36,4)		0	0	12 (54,6)	10 (45,5)	
Инфекция (n = 4)	0	0	0	4 (100)		0	0	2 (50)	2 (50)	

* Оценку статистической значимости проводили с помощью рандомизированной процедуры Монте-Карло;
Si 0, Si 1, Si 2, Si 3 — отсутствие, низкая, умеренная, высокая степени активности воспаления соответственно;
Sp 0, Sp 1, Sp 2, Sp 3 — отсутствие, минимальные, умеренные, выраженные нарушения пролиферации соответственно

Список литературы

- Razyieva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11:700. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
- Trøstrup H, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Høiby N, Moser C. What is new in the understanding of non healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies. *Ulcers*. 2013;625934. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/625934>
- Винник ЮС, Салмина АБ, Дробушевская АИ, Теплякова ОВ, Пожиленкова ЕА, Зыкова ЛД. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно не заживающих ран. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2011;4(2):392-397. [дата обращения 2022 апрель 01]. Режим доступа: <https://vestnik-surgery.com/index.php/journal/issue/view/11>
- Винник ЮС, Салмина АБ, Дробушевская АИ, Теплякова ОВ, Пожиленкова ЕА, Котиков АР. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. *Новости хирургии*. 2011;19(3):101-110. [дата обращения 2022 апрель 01]. Режим доступа: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_3_16_ft.pdf
- Gajula B, Munnamgi S, Basu S. How bacterial biofilms affect chronic wound healing: a narrative review. *International Journal of Surgery: Global Health*. 2020;3:e16 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GH9.000000000000016>
- Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends in biotechnology*. 2019;37(5):505-517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.011>
- Привольнев ВВ, Зубарева НА, Каракулина ЕВ. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *КМАХ*. 2017;19(2):131-138. [дата обращения 2022 апрель 01]. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmacc-2017-t19-n2-p131/cmacc-2017-t19-n2-p131.pdf>
- Schultz G., Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*. 2003;11(1):1-28. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x>
- Keast DH, Bowering K, Evans AW, MacKean G, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair and Regeneration*. 2004;12(3 Suppl.):1-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x>
- Young L. Identifying infection in chronic wounds. *Wound Practice and Research*. 2012;20(1):38-44. [date of access 2022 April 01]. Available from: https://www.awma.com.au/files/journal/2001_04.pdf
- Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, et al. Classification of Wounds at Risk and Their Antimicrobial Treatment with Polihexanide: A Practice-Oriented Expert Recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(5):245-255. DOI: <http://doi.org/10.1159/000327210>
- Woo KY, Sibbald GR. A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. *Octomy wound management*. 2009;55(8):40-48. [date of access 2022 April 01]. Available from: <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wmp/content/a-cross-sectional-validation-study-using-nerds-and-stonees-assess-bacterial-burden>
- Максимова НВ, Люндуп АВ, Любимов РО, Мельниченко ГА, Николенко ВН. Патологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2014;69(11-12):110-117. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
- Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, et al. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(7):541-554. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.12351>
- Saltmarche AE. Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*. 2008;5(2):351-360. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00491.x>
- International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2016. [date of access 2022 April 01]. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>
- Wound infection in clinical practice. An international consensus [editorial]. *Int. Wound J*. 2008;5(3):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00488.x>
- Ярец ЮИ, Славников ИА, Шибалева НН, Рожко АВ, Дундаров ЗА. Метод морфологической оценки состояния раневого процесса (инструкция по применению). Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.03.2018 № 018-0218. [дата обращения 2022 апрель 01]. Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=2466>
- Ярец ЮИ, Шевченко НИ, Еремин ВФ. Методология микробиологического посева раневого отделяемого в рамках современных представлений о диагностике инфекционного процесса. *Лабораторная служба*. 2021;10(3):33-42. DOI: <https://doi.org/10.17116/labs20211003133>
- Marano RJ, Wallace3 HJ, Wijeratne D, Fear MW, Wong HS, O'Handley Ryan Secreted biofilm factors adversely affect cellular wound healing responses in vitro. *Scientific Reports*. 2015;5:13296. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13296>

References

- Razyieva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules*. 2021;11:700. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
- Trøstrup H, Bjarnsholt T, Kirketerp-Møller K, Høiby N, Moser C. What is new in the understanding of non healing wounds epidemiology, pathophysiology, and therapies. *Ulcers*. 2013;625934. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/625934>
- Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushvskaya AI, Teplyakova OV, Pogilenkova EA, Zicova LD. The cell technologies and the tissue engineering are for healing chronic wounds. *Journal of experimental and clinical surgery*. 2011;4(2):392-397. [date of access 2022 April 18]. Available from: <https://vestnik-surgery.com/index.php/journal/issue/view/11> (In Russ.).
- Vinnik YuS, Salmina AB, Drobushvskaya AI, Teplyakova OV, Pogilenkova EA, Kotikov AR. Features of the pathogenesis of long-term non-healing wounds. *Novosti Khirurgii*. 2011;19(3):101-110. [date of access 2022 April 01]. Available from: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2011_3_16_ft.pdf (In Russ.).
- Gajula B, Munnamgi S, Basu S. How bacterial biofilms affect chronic wound healing: a narrative review. *International Journal of Surgery: Global Health*. 2020;3:e16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/GH9.000000000000016>
- Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in Chronic Wounds: Pathogenesis and Diagnosis. *Trends in biotechnology*. 2019;37(5):505-517. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.011>
- Privolnev VV, Zubareva NA, Karakulina EV. Topical therapy of wound infections: antiseptics or antibiotics? *КМАХ*. 2017;19(2):131–138. [date of access 2022 April 01]. Available from: <https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmacc-2017-t19-n2-p131/cmacc-2017-t19-n2-p131.pdf> (In Russ.).

8. Schultz G., Sibbald RG, Falanga V, Ayello EA, Dowsett C, Harding K, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair and Regeneration*. 2003;11(1):1-28. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.11.s2.1.x>
9. Keast DH, Bowering K, Evans AW, MacKean G, Burrows C, D'Souza L. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment. *Wound Repair and Regeneration*. 2004;12(3 Suppl.):1-28. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1067-1927.2004.0123S1.x>
10. Young L. Identifying infection in chronic wounds. *Wound Practice and Research*. 2012;20(1):38-44. [date of access 2022 April 01]. Available from: https://www.awma.com.au/files/journal/2001_04.pdf
11. Dissemond J, Assadian O, Gerber V, Kingsley A, Kramer A, Leaper DJ, et al. Classification of Wounds at Risk and Their Antimicrobial Treatment with Polihexanide: A Practice-Oriented Expert Recommendation. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(5):245-255. DOI: <http://doi.org/10.1159/000327210>
12. Woo KY, Sibbald GR. A cross-sectional validation study of using NERDS and STONEES to assess bacterial burden. Octomy wound management. 2009;55(8):40-48. [date of access 2022 April 01]. Available from: <https://www.hmpglobelearningnetwork.com/site/wmp/content/a-cross-sectional-validation-study-using-nerds-and-stonees-assess-bacterial-burden>
13. Maksimova NV, Lyundup AV, Lyubimov RO, Melnichenko GA, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2014;69(11-12):110-117. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192> (In Russ.).
14. Dissemond J, Augustin M, Eming SA, Goerge T, Horn T, Karrer S, et al. Modern wound care – practical aspects of non-interventional topical treatment of patients with chronic wounds. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(7):541-554. DOI: <https://doi.org/10.1111/ddg.12351>
15. Saltmarche AE. Low level laser therapy for healing acute and chronic wounds – the extendicare experience. *International Wound Journal*. 2008;5(2):351-360. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00491.x>
16. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2016. [date of access 2022 April 01]. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>
17. Wound infection in clinical practice. An international consensus. *Int. Wound J*. 2008;5(3):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2008.00488.x>
18. Yarets Yul, Slavnikov IA, Shibaeva NN, Rozhko AV, Dundarov ZA. Method of morphological assessment of the state of the wound process (instruction for use). Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 16.03.2018 № 018-0218. [date of access 2022 April 01]. Available from: <http://med.by/methods/book.php?book=2466> (In Russ.).
19. Yarets Yul, Shevchenko NI, Eremin VF. Methodology of microbiological analysis of wound swabs within the framework of modern concepts of wound infection process. *Laboratory Service*. 2021;10(3):33-42. DOI: <https://doi.org/10.17116/labs20211003133> (In Russ.).
20. Marano RJ, Wallace3 HJ, Wijeratne D, Fear MW, Wong HS, O'Handley Ryan Secreted biofilm factors adversely affect cellular wound healing responses in vitro. *Scientific Reports*. 2015;5:13296. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13296>

Информация об авторах / Information about the authors

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: artyut@mail.ru

Славников Илья Александрович, к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-4090>

e-mail: slaunikau@mail.ru

Дундаров Залимхан Анварбегович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 2, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: z.dundarov@gmail.com

Yuliya I. Yarets, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: artyut@mail.ru

Ilya A. Slavnikov, PhD (Med), Associate Professor at Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6431-4090>

e-mail: slaunikau@mail.ru

Zalimhan A. Dundarov, DMedSc, Professor, Head of Department of Surgical Diseases No. 2, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8561-691X>

e-mail: z.dundarov@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ярец Юлия Игоревна
e-mail: artyut@mail.ru

Yuliya I. Yarets
e-mail: artyut@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 11.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 21.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков

Л. В. Косцова¹, Л. В. Гутикова¹, М. Н. Курбат¹,
В. Р. Шулика¹, А. З. Косцова²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить роль фактора роста плаценты, фибронектина, некоторых гемостатических показателей и гликоделина в генезе невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы. Венозная кровь, медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07) 94 беременных. Для проведения статистического анализа использовался пакет программ «Statistica», 10.0 и язык программирования «R» версии 4.1.

Результаты. Фактор роста плаценты, фибронектин и гликоделин могут быть рассмотрены в качестве лабораторных маркеров невынашивания беременности в I триместре гестации.

Заключение. Выявленные нами маркеры ранних репродуктивных потерь лежат в основе развития эндотелиально-гемостазиологических нарушений и морфофункциональной неполноценности эндометрия.

Ключевые слова: невынашивание беременности, маркеры, плацентарный фактор роста, фибронектин, гликоделин

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка отсутствует.

Для цитирования: Косцова ЛВ, Гутикова ЛВ, Курбат МН, Шулика ВР, Косцова АЗ. Лабораторные критерии угрожающего невынашивания беременности ранних сроков. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):76–81. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-09>

Laboratory criteria for early threatened miscarriage

Liubou V. Kastsova¹, Ludmila V. Gutikova¹, Mikhail N. Kurbat¹,
Valentina R. Shulika¹, Ala Z. Kastsova²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To determine the role of placental growth factor, fibronectin, certain hemostatic parameters and glycodeilin in the genesis of early miscarriage.

Materials and methods. Venous blood, inpatient medical records (form No.003/u-07), prenatal records (form No.113/u-07) of 94 pregnant women. The software package "Statistica" 10.0 and the programming language "R" version 4.1 were used for statistical analysis.

Results. Placental growth factor, fibronectin and glycodeilin can be considered as laboratory markers of miscarriage during the first trimester of gestation.

Conclusion. The markers of early reproductive losses we have identified underlie the development of endothelial and hemostasiological disorders and morphofunctional inferiority of the endometrium.

Keywords: miscarriage, markers, placental growth factor, fibronectin, glycodeilin

Author contributions. Both the authors have made a significant contribution to research and analytical work and manuscript writing, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kastsova LV, Gutikova LV, Kurbat MN, Shulika VR, Kastsova AZ. Laboratory criteria for early threatened miscarriage. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):76–81. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-09>

Введение

Невынашивание беременности — одна из важнейших проблем практического акушерства, так как каждая прервавшаяся беременность оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщины и может приводить к повторяющимся ранним репродуктивным потерям [1].

Так, риск репродуктивной потери после первого выкидыша составляет 13–17 %, после двух самопроизвольных прерываний беременности — 36–38 %, после трех вероятность выкидыша возрастает и составляет 40–45 %. При этом следует отметить, что 75–80 % потерь беременности происходит в ранние сроки: до 12 недель [1].

Известно, что физиологическое течение гестационного процесса обеспечивается множеством защитных механизмов, связанных с особенностями иммунных реакций организма матери [2]. По данным литературных источников, в основе большинства необъяснимых репродуктивных потерь лежат именно иммунологические нарушения [2].

Так как плод является аллотрансплантатом, имеющим наполовину чужеродные антигены отцовского происхождения, сохранение иммунологической толерантности материнского организма к аллогенному плоду является важнейшим фактором нормально протекающей беременности, а повышенная иммунореактивность, в свою очередь, приводит к прерыванию беременности [3]. В связи с этим, зная иммунопатогенез невынашивания беременности, можно целенаправленно проводить патогенетическое лечение и реабилитацию пациенток после потери гестации в зависимости от репродуктивных планов [4, 5].

Новые данные о маркерах ранних репродуктивных потерь, лежащих в основе патогенетических механизмов прерывания гестации, дадут возможность разработать программы ведения женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе с учетом последующих репродуктивных планов, что может стать одним из резервов снижения материнской заболеваемости и благоприятного вынашивания следующей беременности.

Цель исследования

Определить роль фактора роста плаценты, фибронектина, некоторых гемостатических показателей и гликоделина в генезе невынашивания беременности ранних сроков.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 94 женщины. На базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» проведено определение

концентрации плацентарного фактора роста (ФРП), фибронектина (ФН), гликоделина и некоторых показателей системы гемостаза в крови у 30 здоровых беременных женщин (контрольная группа), состоящих на учете по беременности в женской консультации, и 64 беременных (основная группа) с угрозой невынашивания беременности ранних сроков, находящихся на стационарном лечении в гинекологическом отделении. У данной группы беременность закончилась прерыванием с диагнозом «Погибшее плодное яйцо и непустырный занос» (код по МКБ-10 O 02.0), «Самопроизвольный аборт» (код по МКБ-10 O 03).

Критерии включения беременных в исследование: пациентки с одноплодной беременностью на сроке 6–12 недель, первичный эпизод невынашивания беременности, отсутствие тяжелой соматической и гинекологической патологии, а также наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Материал настоящего исследования: венозная кровь беременных, медицинские карты стационарного больного (форма № 003/у-07), обменные карты (форма № 113/у-07).

Лабораторное обследование проводили до начала терапии и до инструментального или медикаментозного опорожнения полости матки путем забора крови из вены в области локтевого сгиба натощак в утренние часы.

Исследование ФРП, ФН и гликоделина проводилось с помощью наборов для иммуноферментного анализа с построением калибровочной кривой на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN при длине волны 450 нм.

Количественное определение уровня ФРП и гликоделина в сыворотке крови проводилось с помощью набора для иммуноферментного анализа Human PLGF (Placental Growth Factor) ELISA Kit cat. № EH0022 (Китай) и PAEP (Glycodelin) ELISA Kit cat. № EN1142 (Китай) соответственно. Количественное определение уровня ФН проводилось в плазме крови с использованием набора для иммуноферментного анализа Human FN1 (Fibronectin) ELISA Kit cat. № EH0134 (Китай).

Показатели системы гемостаза определялись общеклиническими рутинными методами на гематологическом анализаторе.

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. Статистический анализ проводился с использованием пакета программ «Statistica», 10.0 и языка программирования «R» версии 4.1 [6]. Сравнение групп по уровню показателей проводилось при помощи статистического критерия — U-критерий Манна — Уитни. Описательные статистики численных показателей представлены в виде

Me — медиана показателя и Q1, Q3 — первый и третий квартиль: Me (Q1; Q3). Также приведены минимумы (мин.) и максимумы (макс.) показателей. Различия между группами по частоте изучаемых показателей присутствуют при $p < 0,05$. Статистическое изучение связей между показателями проводилось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank correlation coefficient).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного исследования нами было установлено, что возраст женщин основной группы составил 28 (25; 34) лет, женщин группы контроля — 28 (25; 30) лет, $U = 1055,5$, $p = 0,44$.

Срок беременности в обеих группах составил 9,9 (8,7; 11,1) и 10,6 (9,9; 11,4) недели соответственно, $U = 793,0$, $p = 0,18$.

При оценке уровня ФРП в сыворотке крови беременных выявлено, что у женщин с патологическим течением беременности он варьировал в пределах 1,29–25,35 пг/мл и составил 3,38 (1,66; 6,25) пг/мл, в то время как при физиологическом течении его уровень был превышен в 1,5 раза и составил 5,02 (3,94; 15,81) пг/мл ($U = 544,5$, $p = 0,001$) (рисунок 1).

Следует отметить, что в группе контроля показатель изменялся в пределах от 2,97 до 55,19 пг/мл.



Рисунок 1. Уровень ФРП у беременных сравниваемых групп
Figure 1. PGF level in the pregnant women of the compared groups

Рядом авторов отмечена существенная роль данного фактора, так как он занимает лидирующую позицию в становлении и развитии плацентарного кровообращения, а также в функционировании фетоплацентарного комплекса [7].

Кроме того, по данным литературных источников, снижение ФРП может являться универсальным патогенетическим процессом развития эндотелиальной дисфункции с формированием ранних репродуктивных потерь [7].

Проведенная нами оценка системы гемостаза, которая участвует в поддержании адаптационных процессов гестации [8], показала, что уровень международного нормализованного отношения (МНО) у беременных основной группы составил 1,1 (1,02; 1,16), у беременных контрольной группы — 1,02 (1,0; 1,09); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 28,8 (26,4; 33,4) с и 27,8 (27,1; 30,6) с; фибриноген — 2,75 (2,37; 2,94) г/л и 3,6 (3,0; 4,3) г/л; количество тромбоцитов составило 221 (202; 257) $\times 10^9$ /л и 259 (241; 281) $\times 10^9$ /л соответственно.

Наши данные согласуются с данными литературных источников о том, что в большинстве случаев коагуляционные тесты при беременности остаются в норме [9]. Однако, по мнению исследователей, нормальные значения вышеуказанных показателей не исключают риск развития тромботических осложнений [9].

Поэтому нами охарактеризован молекулярный фактор регуляции системы гемостаза, в частности в эмбриоплацентарном комплексе — ФН, который обладает более высокой чувствительностью, является более информативным и доступным методом исследования предтромботических и тромбоопасных состояний [10, 11]. Имеются сведения, что содержание этого показателя снижается в плазме крови при остром ДВС-синдроме и повышается при хроническом тромботическом процессе [12].

Исследования, которые мы провели, показали, что концентрация ФН в плазме крови беременных с угрозой невынашивания

в I триместре гестации составила 332,98 (305,91; 358,03) нг/мл и варьировала в пределах 237,12–508,04 нг/мл. При определении ФН у женщин с физиологической беременностью этот показатель изменялся в пределах от 182,54 нг/мл до 361,4 нг/мл и составил 295,41 (268,23; 325,62) нг/мл ($U = 1430,5$, $p = 0,001$) (рисунок 2).

Нами обнаружено, что уровень ФН у беременных основной группы достоверно превышал его значение в группе контроля, что может свидетельствовать об активации коагуляционного потенциала крови и гемостазиологических нарушениях, характерных для женщин с угрозой прерывания беременности.

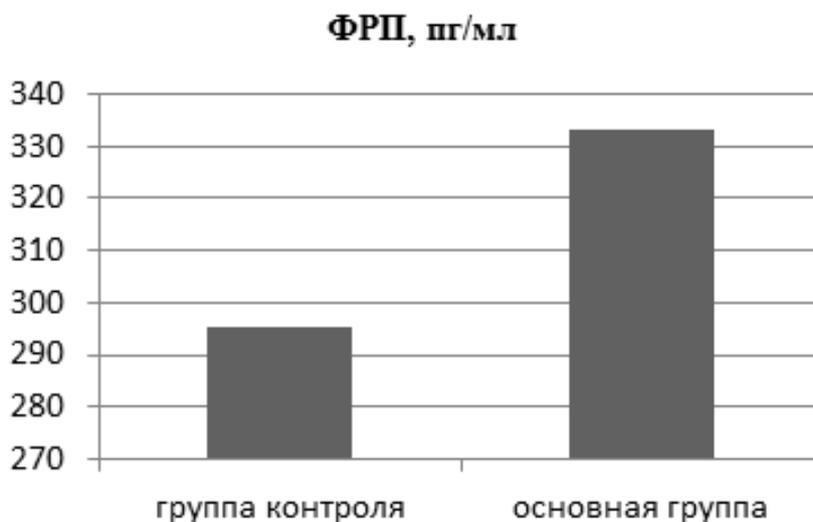


Рисунок 2. Уровень ФН у беременных сравниваемых групп
Figure 2. Fibrinectin level in the pregnant women of the compared groups

Нами также была проведена оценка уровня гликоделина, который выступает в роли мощного локального иммуносупрессора, является маркером секреторной трансформации эндометрия и показателем функциональной активности эндометриальных желез [13].

Балханов Ю. С., Кулинич С. И. в своих работах отмечали уменьшение содержания данного маркера у женщин с патологией репродуктивной

системы, особенно при невынашивании беременности [14].

При проведении исследования мы выявили низкие показатели уровня гликоделина при патологическом течении беременности — 0,69 (0,41; 15,96) нг/мл, в то время как при физиологическом течении его уровень был превышен в 17 раз и составил 11,99 (2,62; 54,23) нг/мл ($U = 553,5$, $p = 0,001$) (рисунок 3).



Рисунок 3. Уровень гликоделина у беременных сравниваемых групп
Figure 3. Glycodelin level in the pregnant women of the compared groups

Полученные результаты исследования уровня гликоделина могут свидетельствовать, что еще одним из отдельных патогенетических механизмов невынашивания беременности является морфофункциональная неполноценность эндометрия.

Полученные нами данные согласовываются с данными исследований некоторых авторов о более глубоком поражении эндометрия с нарушением его рецептивности при угрозе невынашивания беременности [15].

Для выявления связей между вышеописанными показателями мы проводили корреляционный анализ по Спирмену.

Нами обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи между ФРП и гликоделином в группе контроля ($r = 0,46$, $p < 0,05$) и в основной группе ($r = 0,66$, $p < 0,05$). Полученный результат свидетельствует о повышении уровня ФРП при увеличении количества гликоделина.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, фактор роста плаценты, фи-

бронектин и гликоделин могут быть рассмотрены в качестве лабораторных маркеров невынашивания беременности в I триместре гестации.

Заключение

Снижение концентрации плацентарного фактора роста, гликоделина и повышение уровня фибронектина характерно для женщин с невынашиванием беременности ранних сроков.

Выявленные нами маркеры ранних репродуктивных потерь лежат в основе развития эндотелиально-гемостазиологических нарушений и морфофункциональной неполноценности эндометрия.

Использование комплекса данных показателей, характеризующих патогенетические звенья невынашивания беременности, позволит выработать новые подходы к восстановительному лечению после прерывания гестации, что даст возможность улучшить последующие репродуктивные исходы.

Список литературы

1. Доброхотова ЮЭ, Ганковская ЛВ, Бахарева ИВ, Свитич ОА, Малушенко СВ, Магомедова АМ. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016;(7):5-10. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
2. Подзолкова НМ, Скворцова МЮ, Шевелёва ТВ. Невынашивание беременности. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 136 с.
3. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63(6):587-600. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>
4. Кан НЕ, Баранов ИИ, Дикке ГБ, Тютюнник ВЛ. Медикаментозное завершение беременности в сроке от 12 до 22 недель: показания, методы и результаты. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):11-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.11-15>
5. Селихова МС, Кузнецова ОА, Вдовин СВ, Дмитриенко ГВ. Неразвивающаяся беременность: как избежать потерь в будущем? Доктор. Ру. 2012;75(7):20-25.
6. The R Development Core Team. Version 2.6.2 (2008-02-08) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/fullrefman.pdf>
7. Боташева ТЛ, Линде ВА, Ермолова НВ, Хлопина АВ, Саргсян ОД, Баранова ВВ. Ангиогенные факторы и цитокины у женщин при физиологической и осложненной беременности в зависимости от пола плода. *Таврический медико-биологический вестник*. 2016;19(2):22-27.
8. Айламазян ЭК, Степанова ОИ, Сельков СА, Соколов ДИ. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели. *Вестник РАМН*. 2013;(11):12-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>
9. Момот АП. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;(1):37-48. DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
10. Путилова НВ, Башмакова НВ. Современные принципы ведения пациенток с тромбофилией с позиций доказательной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2012;(6):15-20.
11. Сухих ГТ, Ванько ЛВ. Иммунные факторы в этиологии и патогенезе осложнений беременности. *Акушерство и гинекология*. 2012;(1):128-136.
12. Мишутина ОЛ. Морфогенетическая роль фибронектина в структурных основах гомеостаза. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2005;(1):119-121.
13. Тищенко АН, Лазуренко ВВ, Юркова ОВ. Особенности рецепторного аппарата эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью. *ScienceRise*. 2015;5/4(10):20-24.
14. Балханов ЮС, Кулинич СИ. Значение гликоделина для прогноза вынашивания беременности. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;(8):49-51.
15. Сидорова ИС, Шешукова НА. Неразвивающаяся беременность. *Гинекология*. 2006;8(2):4-7. [дата обращения 2021 октябрь 30]. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27731>

References

1. Dobrohotova JuJe, Gankovskaja LV, Bahareva IV, Svitich OA, Malushenko SV, Magomedova AM. The role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(7):5-10. (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.7.5-10>
2. Podzolkova NM, Skvorcova MJu, Sheveljova TV. Miscarriage of pregnancy. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 136 p. (in Russ.).
3. Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010;63(6):587-600. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00848.x>
4. Кан НЕ, Баранов ИИ, Дикке ГБ, Тютюнник ВЛ. Medical termination of pregnancy in the period from 12 to 22 weeks: indications, methods and results. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):11-15. (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.11-15>
5. Selihova MS, Kuznecova OA, Vdovin SV, Dmitrienko GV.

Developing pregnancy: how to avoid losses in the future? *Doktor. Ru.* 2012;75(7):20-25. (in Russ.).

6. The R Development Core Team. Version 2.6.2 (2008-02-08) R: A Language and Environment for Statistical Computing [Electronic resource]. [date of access 2022 February 2]. Available from: <http://softlibre.unizar.es/manuales/aplicaciones/r/fullrefman.pdf>

7. Botasheva TL, Linde VA, Ermolova NV, Hlopina AV, Sargsjan OD, Barinova VV. Angiogenic factors and cytokines in women with physiological and complicated pregnancy, depending on the sex of the fetus. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik.* 2016;19(2):22-27. (in Russ.).

8. Ajlamazjan JeK, Stepanova OI, Sel'kov SA, Sokolov DI. Maternal immune system cells and trophoblast cells: «constructive cooperation» to achieve a common goal. *Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskikh nauk/Rossijskaia akademiia meditsinskikh nauk.* 2013;(11):12-21. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.15690/vramn.v68i11.837>

9. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2015;(1):37-48. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>

10. Putilova NV, Bashmakova NV. Modern principles of management of patients with thrombophilia from the standpoint of evidence-based medicine. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;(6):15-20. (in Russ.).

11. Suhil GT, Vanko LV. Immune factors in the etiology and pathogenesis of pregnancy complications. *Obstetrics and Gynecology.* 2012;(1):128-136. (in Russ.).

12. Mishutina OL. Morphogenetic role of fibronectin in the structural foundations of homeostasis. *Vestnik of the Smolensk state medical academy.* 2005;(1):119-121. (in Russ.).

13. Tishhenko AN, Lazurenko VV, Jurkova OV. Features of the endometrial receptor apparatus in women with undeveloped pregnancy. *ScienceRise.* 2015;5/4(10):20-24. (in Russ.).

14. Balhanov JuS, Kulnich SI. The value of glycodelin for the prognosis of pregnancy. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2008;(8):49-51. (in Russ.).

15. Sidorova IS, Sheshukova NA. Non-developing pregnancy. *Gynecology.* 2006;8(2):4-7. [date of access 2021 October 30]. Available from: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27731> (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Косцова Любовь Владимировна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Гутикова Людмила Витольдовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1894-0810>
e-mail: klam4@mail.ru

Курбат Михаил Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>
e-mail: vmisha@mail.ru

Шулика Валентина Ришардовна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>
e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Косцова Алла Зеноновна, врач УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-7702>
e-mail: alla.koscova66@gmail.com

Liubou V. Kastsova, postgraduate student at the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-912X>
e-mail: kostsova94@mail.ru

Ludmila V. Gutikova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1894-0810>
e-mail: klam4@mail.ru

Mikhail N. Kurbat, PhD (Med), Associate Professor, Head of the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>
e-mail: vmisha@mail.ru

Valentina R. Shulika, researcher at the Research Laboratory, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-8909>
e-mail: valentina_sh67@mail.ru

Ala Z. Kastsova, physician at Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-7702>
e-mail: alla.koscova66@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Косцова Любовь Владимировна
e-mail: kostsova94@mail.ru

Liubou V. Kastsova
e-mail: kostsova94@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 04.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 25.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия

Д. В. Терешков¹, В. М. Мицура^{2,3}

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. На основе изучения клинико-лабораторных параметров выделить группы пациентов с хронической гепатит В вирусной инфекцией (ВГВ-инфекция), нуждающихся в противовирусной терапии, и оценить эффективность применения тенофовира.

Материалы и методы. В исследование включено 234 пациента с различными формами хронической ВГВ-инфекции. Изучены клинические данные, лабораторные параметры крови (биохимический анализ крови, гемограмма, коагулограмма, вирусная нагрузка ДНК ВГВ), стадия фиброза печени.

Результаты. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются в возрастной группе 30–39 лет (35,5 %) и у лиц мужского пола (73,1 %). Пациенты с клинически значимым фиброзом печени (стадия F2 и выше) составляют 38,4 %, а с циррозом печени — 19,8 %. Доминируют HBeAg-негативные лица (86,8 %), они имеют менее выраженный цитолитический синдром ($p = 0,03$) и более низкий уровень ДНК ВГВ ($p < 0,001$), чем HBeAg-позитивные. HBsAg-негативная (латентная) форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени.

Заключение. Представлена клинико-лабораторная характеристика пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, определены показания к проведению противовирусной терапии у 48,7 % пациентов. Противовирусная терапия с использованием тенофовира позволяет достичь биохимического и вирусологического ответа у большинства пациентов, однако в связи с ее неограниченной длительностью и высокой стоимостью критически важными являются вопросы приверженности к лечению.

Ключевые слова: вирус гепатита В, хронический гепатит В, цирроз печени, противовирусная терапия

Вклад авторов. Терешков Д.В.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Мицура В.М.: 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: Терешков ДВ, Мицура ВМ. Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):82–89. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-10>

Chronic hepatitis B virus infection: clinical characteristics and antiviral therapy

Dzmitry V. Tserashkou¹, Viktor M. Mitsura^{2,3}

¹Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. Based on the study of clinical and laboratory parameters, to identify groups of patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection who need antiviral therapy, and to evaluate the effectiveness of tenofovir treatment.

Materials and methods. The study group included 234 patients with various forms of chronic HBV infection. Clinical data, blood laboratory parameters (biochemical blood test, complete blood count, coagulogram, serum HBV DNA level), liver fibrosis stage were studied.

Results. Currently, chronic HBV infection is more common in the age group of 30-39 years (35.5%), and is more prevalent in males (73.1%). Advanced liver fibrosis (stage F2 and higher) was found in 38.4% of patients, and liver cirrhosis – in 19.8%. Patients were predominantly HBeAg-negative (86.8%), they had lower serum aminotransferase levels ($p=0.03$) and DNA HBV viral load ($p<0.001$) as compared with HBeAg-positive ones. HBsAg-negative (occult) chronic HBV infection is detected in 1.3% patients and may occur with progressing liver disease.

Conclusion. The clinical and laboratory characteristics of the patients with chronic HBV infection have been presented, indications for antiviral therapy in 48.7% of the patients have been determined. Antiviral tenofovir therapy allows to achieve a biochemical and virological response in most patients, but due to its indefinite duration and high cost, the question of adherence to the therapy is crucial.

Keywords: *hepatitis B virus, chronic hepatitis B, liver cirrhosis, antiviral therapy*

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

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tserashkou DV, Mitsura VM. Chronic hepatitis B virus infection: clinical characteristics and antiviral therapy. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):82–89. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-10>

Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) все еще остается одной из основных причин острого и хронического гепатита во всем мире. Маркер инфицированности — поверхностный антиген ВГВ (HBsAg) — выявляется у 3,5 % населения земного шара, такие люди являются группой риска развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1]. У пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ), которые не получают этиотропное лечение, совокупная частота развития ЦП в течение 5 лет составляет 8–20 %, его декомпенсации в последующие 5 лет — 20 % [2].

В основе патогенеза хронической ВГВ-инфекции лежит взаимодействие иммунной системы хозяина с размножающимся вирусом [3]. Европейская ассоциация по изучению болезней печени (EASL) в 2017 г. предложила классификацию хронической ВГВ-инфекции, которая основана на наличии/отсутствии HBeAg, количестве ДНК ВГВ в крови (вирусная нагрузка), уровнях аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также наличии/отсутствии воспалительных изменений в печени при гистологическом исследовании [4]:

Фаза 1. *HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция* характеризуется наличием HBeAg в сыворотке крови, высокой вирусной нагрузкой и стойко нормальным уровнем АЛТ при отсутствии воспалительных изменений и фиброза в ткани печени [2, 5].

Фаза 2. *HBeAg-положительный ХГВ*, при котором отмечается сочетание высокой вирусной нагрузки и выявления HBeAg с высокими значениями АЛТ. В печени выражены воспаление и фиброз [6].

Фаза 3. *HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция* характеризуется наличием в сыворотке антител к HBeAg (анти-HBe), низкой вирусной нагрузкой (до 2000 МЕ/мл, реже — от 2000 до 20000 МЕ/мл) при нормальных уровнях АЛТ. Гистологически в печени минимальные воспалительные изменения и начальный фиброз [7].

Фаза 4. *HBeAg-негативный ХГВ* — при отсутствии в сыворотке HBeAg (чаще всего выявляются антитела к нему, анти-HBe) вирусная нагрузка повышена, что сопровождается увеличением уровней АЛТ. В ткани печени воспаление и фиброз [2, 6].

Фаза 5. *HBsAg-негативная фаза* или скрытая (латентная, оккультная) ВГВ-инфекция, часто своевременно не выявляется из-за отсутствия в сыворотке HBsAg, при этом обнаруживаются антитела к сердцевинному антигену ВГВ (анти-HBcor), уровни АЛТ не повышены. ДНК ВГВ в сыворотке крови выявляется не всегда, но присутствует в ткани печени. В большинстве случаев течение малосимптомное, хотя возможны и случаи прогрессирования с развитием ЦП и ГЦК, особенно при иммуносупрессии [8].

Противовирусная терапия (ПВТ) хронической ВГВ-инфекции позволяет повысить выживаемость пациентов, предотвратить развитие ЦП и ГЦК. Она назначается с учетом трех критериев: уровней вирусной нагрузки и АЛТ, стадии фиброза печени. Существуют два основных варианта лечения пациентов с ХГВ: терапия с применением нуклеоз(т)идных аналогов (НА) и пегилированного интерферона альфа (Пег-ИФН- α) [4, 9, 10]. Препаратами выбора являются НА с высоким порогом лекарственной резистентности

(тенофовир, энтекавир) [11], основными преимуществами которых являются высокая и длительная противовирусная эффективность, а также благоприятный профиль безопасности [12, 13]. ПВТ с применением Пег-ИФН- α является альтернативной и может использоваться при необходимости проведения короткого курса лечения [4, 14].

Цель исследования

На основе изучения клинико-лабораторных параметров выделить группы пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, нуждающихся в противовирусной терапии, и оценить эффективность применения тенофовира.

Материалы и методы

Проанализированы клинико-лабораторные данные 234 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, проходивших лечение в Гомельской областной инфекционной клинической больнице в 2013–2020 гг. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в исследовании. При включении в исследование пациенты не получали ПВТ. У 16 пациентов ПВТ проводилась ранее (ламивудином — 11 чел., Пег-ИФН- α — 3 чел., в разные периоды Пег-ИФН- α и ламивудином — 1 чел., Пег-ИФН- α , ламивудином и энтекавиром — 1 чел.).

Биохимический анализ крови включал определение: АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина, щелочной фосфатазы, общего белка, альбумина, тимоловой пробы. Также выполнена гемограмма (тромбоциты, гемоглобин), оценивались протромбиновый индекс (ПТИ) и (или) международное нормализованное отношение (МНО).

Маркеры ВГВ-инфекции (HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM, анти-HBcor IgG и анти-HBe IgG) определялись методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Вектор-БЕСТ» (Россия).

У 231 пациента количественное определение ДНК ВГВ выполнено методом Real-Time ПЦР с использованием наборов «АмплиСенс HBV-Монитор-FL» (Россия).

Выраженность фиброза печени определялась у 167 пациентов с помощью фиброэластографии либо биопсии печени, с оценкой стадии фиброза по шкале METAVIR от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (ЦП).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов MS Office Excel 2010 и

«Statistica», 10. Для анализа данных использовались непараметрические статистические критерии (тест Манна — Уитни, критерий χ^2), статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов, включенных в исследование: 171 мужчина (73,1 %) и 63 женщины (26,9 %) от 18 до 87 лет, средний возраст ($M \pm SD$) $40,9 \pm 14,1$ года. Возрастная структура пациентов: до 30 лет — 44 чел. (18,8 %), 30–39 лет — 83 чел. (35,5 %), 40–49 лет — 40 чел. (17,1 %), 50–59 лет — 41 чел. (17,5 %), 60 лет и старше — 26 чел. (11,1 %). Средний возраст мужчин ($40,1 \pm 13,4$ года) и женщин ($42,9 \pm 15,7$ года) статистически не различался ($p = 0,43$).

Распределение пациентов по стадии фиброза печени: F0 — 64 чел. (38,3 %), F1 — 39 чел. (23,3 %), F2 — 22 чел. (13,2 %), F3 — 9 чел. (5,4 %), F4 — 33 чел. (19,8 %). В группе пациентов с ЦП было 25 мужчин (75,8 %) и 8 женщин (24,2 %). Средний возраст пациентов с ЦП ($55,8 \pm 14,7$ года) был значимо выше, чем у пациентов без ЦП ($38,4 \pm 12,6$ года) ($p < 0,001$). В группе пациентов без ЦП при ультразвуковом исследовании гепатомегалия выявлена у 52 чел. (25,9 %), спленомегалия — у 15 чел. (7,5 %). Среди пациентов с ЦП по классификации Чайлд — Пью класс тяжести А имели 17 чел. (51,5 %), В — 7 чел. (21,2 %), С — 9 чел. (27,3 %). Асцит имели 10 пациентов (30,3 %), при этом у 5 человек асцит сочетался с гидротораксом (15,2 %). Варикозное расширение вен (ВРВ) пищевода выявлено у 18 пациентов (54,5 %): 1-й степени — 6 чел., 2-й степени — 8 чел., 3-й степени — 4 чел. У 3 пациентов со 2-й и 3-й степенью ВРВ пищевода отмечались пищеводные кровотечения в анамнезе. Среди пациентов с ЦП гепатомегалия отмечалась у 20 чел. (60,6 %), спленомегалия — у 22 чел. (66,7 %).

ДНК ВГВ выявлена у 228 пациентов (98,7 %), у 3 человек вирусная ДНК не определялась при положительном результате исследования на HBsAg, анти-HBcor IgG и анти-HBe IgG.

Проведен анализ лабораторных показателей пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, для количественных переменных представлены медиана (Me), интерквартильный размах (25–75 %), процент отклонений от граничных значений параметров (таблица 1).

Таблица 1. Лабораторные параметры пациентов с хронической ВГВ-инфекцией
 Table 1. Laboratory parameters of the patients with chronic HBV infection

Лабораторный параметр (граничное значение)	Пациенты без ЦП (n = 201)		Пациенты с ЦП (n = 33)	
	значение Ме (25–75 %)	% отклонений	значение Ме (25–75 %)	% отклонений
Билирубин, мкмоль/л (> 20,5)	15,9 (11,6–22,1)	29,4	37,2 (25,0–68,9)	78,8
АЛТ, Е/л (> 40)	49,4 (26,7–95,8)	58,2	82,8 (45,0–173,0)	75,8
АСТ, Е/л (> 37)	31,3 (24,3–57,9)	41,3	113,7 (68,7–187,3)	96,9
Щелочная фосфатаза, Е/л (> 279)	162,1 (87,0–212,4)	7,0	219,7 (130,2–326,0)	36,4
ГГТ, Е/л (> 49)	26,3 (18,1–46,6)	23,9	57,9 (39,2–102,5)	57,6
Холестерин, ммоль/л (< 3,1)	4,8 (4,2–5,6)	2,0	3,9 (3,2–4,4)	21,2
Общий белок, г/л (< 65)	69,5 (65,9–73,0)	16,4	67,4 (64,6–71,8)	30,3
Альбумин, г/л (< 35)	42,2 (39,2–44,5)	2,0	33,5 (27,9–37,8)	57,6
Тимоловая проба, ед. (> 5)	2,7 (1,7–4,6)	20,4	8,8 (5,7–17,8)	78,8
Гемоглобин, г/л (< 120)	155 (145–163)	3,0	139 (120–146)	24,2
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л (< 180)	195 (167–234)	38,3	119 (72–136)	81,8
ПТИ (< 0,8)	0,89 (0,84–0,93)	9,9	0,76 (0,69–0,82)	66,7
МНО (> 1,2)	1,16 (1,08–1,23)	20,4	1,40 (1,29–1,61)	87,5
ДНК ВГВ, МЕ/мл (> 2000)	$1,1 \times 10^4$ (941– $1,6 \times 10^6$)	67,7	$2,2 \times 10^5$ (2418– $3,4 \times 10^7$)	75,8

Уровень АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы (ВГН), зафиксирован у 25 пациентов (75,8 %) с ЦП и у 117 пациентов (58,2 %) без ЦП (синдром цитолиза). При этом в группе пациентов без ЦП уровень АЛТ до 2 ВГН отмечен у 56 чел. (27,9 %), уровень АЛТ выше 2 ВГН — у 61 чел. (30,3 %). Среди пациентов с ЦП снижение ПТИ имели 66,7 %, альбумина — 57,6 % и повышение МНО — 87,5 %, что свидетельствует о недостаточности белково-синтетической функции печени. Повышение тимоловой пробы, отражающей диспротеинемию, имели 78,8 % пациентов с ЦП. Часто отмечалась тромбоцитопения (81,8 %) как проявление синдрома гиперспленизма при ЦП. Уровень ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией без ЦП, который является одним из критериев для определения показаний к ПВТ, зафиксирован в 67,7 % случаев, среди них в пределах 2000–20000 МЕ/мл — у 21,2 % пациентов, выше 20000 МЕ/мл — у 46,5 % пациентов.

Положительные результаты исследования на анти-НВсog IgG были у всех пациентов (100 %), НВsAg — у 231 чел. (98,7 %), НВеAg — у 31 чел. (13,2 %), анти-НВсog IgM — у 44 чел. (18,8 %), анти-НВе IgG — у 214 чел. (91,5 %). У 3 пациентов (1,3 %) НВsAg не выявлен, при этом результат исследования на анти-НВсog IgG, анти-НВе IgG и ДНК ВГВ был положительным (что соответствует НВsAg-негативной или латентной форме хронической ВГВ-инфекции). Необходимо отметить, что у одной пациентки с латентной формой хронической ВГВ-инфекции и ЦП класса А по классификации Чайлд — Пью в течение 3 лет отмечено прогрессирование заболевания печени с утяжелением ЦП до класса В за счет появления симптомов порто-системной энцефалопатии и асцита [12].

Проведено сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с НВеAg-положительной и НВеAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией, данные представлены в виде Ме, интерквартильный размах (25–75 %) в таблице 2.

Таблица 2. Лабораторные показатели пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией

Table 2. Laboratory parameters of the patients with HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic HBV-infection

Показатель	HBeAg-положительные (n = 31)	HBeAg-негативные (n = 203)	p
Возраст, лет	40 (21–51)	38 (31–51)	0,30
Билирубин, мкмоль/л	15,9 (9,2–24,5)	16,8 (12,5–25,4)	0,43
АЛТ, Е/л	77,9 (39,2–158,8)	49,0 (27,7–98,0)	0,03
АСТ, Е/л	59,3 (31,3–113,1)	34,7 (24,5–71,8)	0,01
Альбумин, г/л	39,8 (35,1–42,9)	41,9 (38,3–44,4)	0,05
Щелочная фосфатаза, Е/л	130,2 (70,2–237,8)	166,6 (96,8–222,0)	0,40
ГГТ, Е/л	27,8 (17,5–47,0)	28,3 (18,9–57,9)	0,64
Холестерин, ммоль/л	4,4 (3,9–5,3)	4,7 (4,1–5,6)	0,28
Тимоловая проба, ед.	3,6 (2,1–4,6)	2,8 (1,8–6,2)	0,49
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	185 (142–240)	190 (157–232)	0,71
ПТИ	0,86 (0,82–0,91)	0,88 (0,82–0,93)	0,29
МНО	1,24 (1,14–1,33)	1,18 (1,10–1,28)	0,14
ДНК ВГВ, МЕ/мл	$7,8 \times 10^7$ ($7,2 \times 10^5$ – 10^9)	6498 (675–294919)	< 0,001

Среди HBeAg-негативных пациентов мужчин было 75,4 %, среди HBeAg-положительных — 58,1 % ($\chi^2 = 4,09$, $p = 0,04$). При сравнении пациентов с HBeAg-положительной и HBeAg-негативной хронической ВГВ-инфекцией не выявлено различий по возрасту ($p = 0,30$) и частоте выраженного (стадии F2-F4) фиброза печени ($\chi^2 = 0,88$, $p = 0,35$). Уровень ДНК ВГВ среди HBeAg-положительных пациентов был значимо выше, чем у HBeAg-негативных ($p < 0,001$). HBeAg-положительные пациенты имели более высокие показатели печеночных трансаминаз ($p < 0,05$).

Согласно классификации EASL 2017 г. [4], по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции пациенты распределились следующим образом: 1) HBeAg-положительная хроническая ВГВ-инфекция — 7 чел. (3 %); 2) HBeAg-положительный ХГВ — 24 чел. (10,2 %); 3) HBeAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция — 75 чел. (32,1 %); 4) HBeAg-негативный ХГВ — 125 чел. (53,4 %); 5) HBsAg-негативная хроническая ВГВ-инфекция — 3 чел. (1,3 %) (рисунок 1).

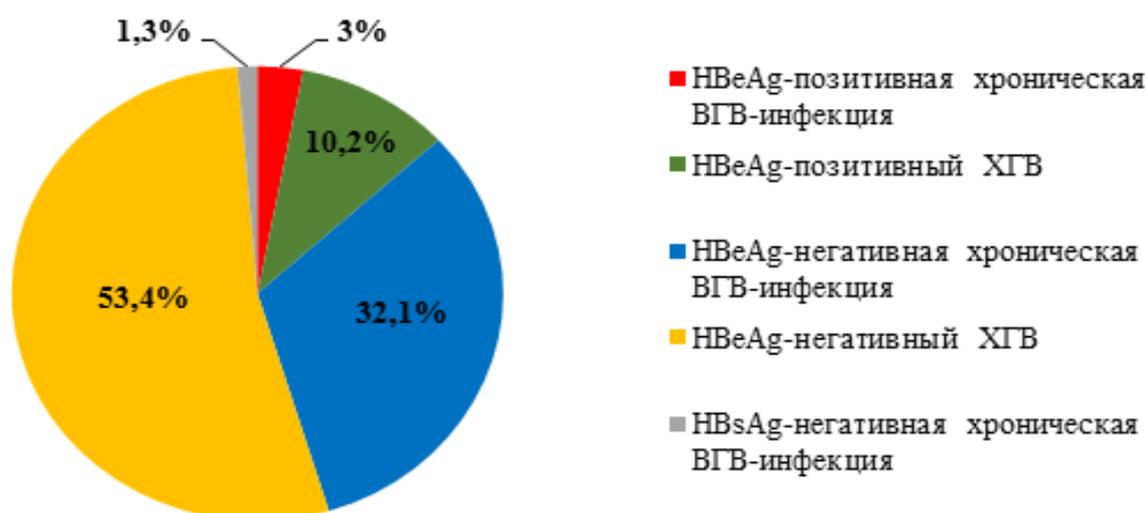


Рисунок 1. Распределение пациентов по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции
Figure 1. Distribution of the patients by the clinical phases of chronic HBV infection

Клиническим протоколом 2019 г. «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С», действующим в Республике Беларусь, определены следующие показания для назначения ПВТ: 1) уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл, АЛТ выше ВГН, фиброз печени F2 и выше по шкале METAVIR; 2) уровень ДНК ВГВ более 20000 МЕ/мл, повышение АЛТ в 2 и более раза относительно ВГН вне зависимости от стадии фиброза; 3) семейный анамнез ГЦК или внепеченочные проявления ХГВ; 4) наличие ЦП при любом определяемом уровне ДНК ВГВ и независимо от уровня АЛТ. Среди всех пациентов была определена группа нуждающихся в ПВТ (учитывался уровень вирусной нагрузки ДНК ВГВ, уровень АЛТ, стадия фиброза печени). Показания к проведению ПВТ имели 114 пациентов (48,7 %, в том числе НВеАg-положительные — 10,2 %, НВеАg-отрицательные — 38,5 %). Еще 22 человека (9,4 %), которые имели уровень ДНК ВГВ выше 2000 МЕ/мл и повышенный уровень АЛТ в пределах до 2 ВГН, нуждались в контроле лабораторных показате-

лей в течение 3–6 месяцев для последующего решения о назначении ПВТ.

ПВТ тенофовиром была назначена 58 пациентам (13 НВеАg-положительным и 45 НВеАg-отрицательным). Средний возраст пациентов на момент начала ПВТ был $42,9 \pm 13,9$ года, Ме вирусной нагрузки ДНК ВГВ (25–75 %) составила $2,16 \times 10^7$ МЕ/мл ($2,07 \times 10^5$ – 10^8), Ме уровня АЛТ (25–75 %) — 96,8 Е/л (59,1–205,4). Отмечались случаи отказа пациентов от продолжения терапии в связи с отсутствием возможности приобрести препарат по финансовым причинам.

Были проанализированы показатели вирусной нагрузки ДНК ВГВ и АЛТ в течение 24 месяцев ПВТ тенофовиром у 27 пациентов (рисунок 2). В группе было 8 НВеАg-положительных пациентов (29,6 %) и 19 НВеАg-отрицательных (70,4 %); ЦП имели 5 пациентов (18,5 %). Исходный уровень лабораторных показателей представлен в формате Ме (25–75 %): вирусная нагрузка ДНК ВГВ — $2,2 \times 10^6$ МЕ/мл ($1,1 \times 10^5$ – $8,1 \times 10^7$), АЛТ — 85,2 Е/л (57,2–139,8).

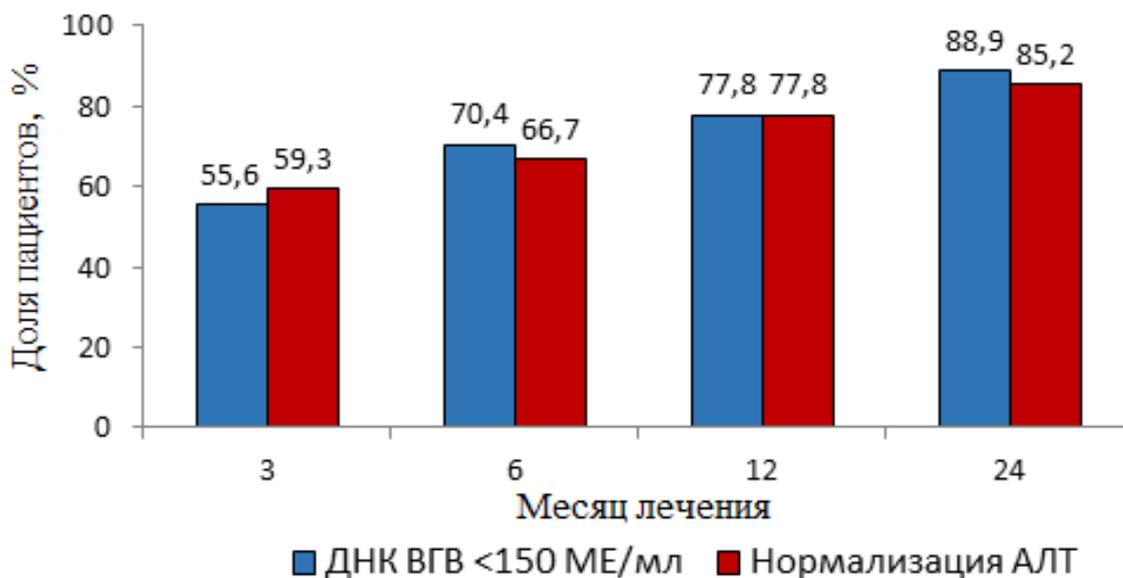


Рисунок 2. Лабораторные показатели пациентов с хронической ВГВ-инфекцией в разные сроки лечения тенофовиром
Figure 2. Laboratory parameters of the patients with chronic HBV infection at different periods of tenofovir treatment

Снижение вирусной нагрузки ДНК ВГВ не менее, чем в 10 раз от исходного уровня через 3 месяца ПВТ было отмечено у всех пациентов. Через 6 месяцев вирусологический ответ (ДНК ВГВ не определялась или имела подпороговые значения < 150 МЕ/мл) зафиксирован у 19 пациентов (70,4 %), биохимический ответ (нормализация АЛТ) — у 18 пациентов (66,7 %), а через 24 месяца ПВТ — у 24 (88,9 %) и 23 (85,2 %) соответственно. Среди НВеАg-отрицательных пациентов через 24 месяца приема

тенофовира у 17 из 19 (89,5 %) констатирован вирусологический и биохимический ответ на ПВТ. Среди НВеАg-положительных пациентов через 24 месяца противовирусного лечения 7 из 8 (87,5 %) имели вирусологический ответ, 6 человек (75 %) — биохимический ответ на терапию. При этом у 2 НВеАg-положительных пациентов отмечена сероконверсия НВеАg. В процессе наблюдения не выявлено побочного действия тенофовира у пациентов, получающих ПВТ.

Заключение

1. В последние годы хронические формы ВГВ-инфекции преимущественно встречаются у мужчин (73,1 %) и у лиц в возрастной группе 30–39 лет (35,5 %), причем клинически значимый фиброз печени (стадия F2 и выше) выявляется у 38,4 % пациентов, а цирроз печени — у 19,8 %.

2. HBeAg-негативные лица преобладают среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией (86,8 %), для них характерны более низкие уровни АЛТ ($p = 0,03$) и вирусной нагрузки ($p < 0,001$) по сравнению с HBeAg-позитивными. Латентная форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3 % пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени.

3. В целом, показания к проведению ПВТ установлены у 48,7 % пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, дополнительно еще 9,4 % нуждаются в мониторинге лабораторных показателей на протяжении от 3 до 6 месяцев и более для оценки необходимости назначения ПВТ. Лечение тенофовиром позволяет достичь биохимического и вирусологического ответа у большинства пациентов, однако в связи с неограниченной длительностью ПВТ и высокой стоимостью критически важными являются вопросы приверженности к лечению.

Список литературы

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
3. Bengsch B, Chang KM. Evolution in our understanding of hepatitis B virus virology and immunology. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):629-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.001>
4. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
5. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(3):258-263. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.79>
6. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-10404. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int.* 2016;36(S1):100-104. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13006>
8. Raimondo G., Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and

- clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;71(2):397-408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>
9. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
11. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28280>
12. Терешков ДВ, Мицура ВМ, Гасич ЕЛ, Жаворонок СВ. Клиническая характеристика хронической гепатит В вирусной инфекции и возможности противовирусной терапии. *Медицинский журнал.* 2020;(2):73-79.
13. Con D, Goodwin T, Majeed A, Roberts S, Kemp W. Comparison of 48 week efficacy of tenofovir vs entecavir for patients with chronic hepatitis B: A network meta analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13400>
14. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int.* 2018;38(S1):79-83. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13635>

References

1. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008;48(2):335-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.011>
3. Bengsch B, Chang KM. Evolution in our understanding of hepatitis B virus virology and immunology. *Clin Liver Dis.* 2016;20(4):629-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.06.001>
4. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen H, Papatheodoridis G, Zoulim F, Tacke F. EASL 2017 Clinical

- Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67(2):370-398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
5. Bertolotti A, Kennedy PT. The immune tolerant phase of chronic HBV infection: new perspectives on an old concept. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(3):258-263. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.79>
6. Croagh CM, Lubel JS. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(30):10395-10404. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i30.10395>
7. Invernizzi F, Viganò M, Grossi G, Lampertico P. The prognosis and management of inactive HBV carriers. *Liver Int.* 2016;36(S1):100-104. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13006>

8. Raimondo G., Locarnini S, Pollicino T, Levrero M, Zoulim F, Lok AS, et al. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2019;71(2):397-408.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.034>
9. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown Jr RS, Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology.* 2018;67(4):1560-1599.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29800>
10. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HLY, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int.* 2016;10(1):1-98.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
11. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016;63(1):284-306.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28280>
12. Tereshkov DV, Mitsura VM, Gasich EL, Zhavoronok SV. Clinical characteristics of chronic hepatitis B virus infection and possibilities of antiviral therapy. *Medical Journal.* 2020;(2):73-79. (in Russ.).
13. Con D, Goodwin T, Majeed A, Roberts S, Kemp W. Comparison of 48 week efficacy of tenofovir vs entecavir for patients with chronic hepatitis B: A network meta analysis. *J Viral Hepat.* 2021;28(1):40-50.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jvh.13400>
14. Viganò M, Grossi G, Loglio A, Lampertico P. Treatment of hepatitis B: Is there still a role for interferon? *Liver Int.* 2018;38(S1):79-83.
DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.13635>

Информация об авторах / Information about the authors

Терешков Дмитрий Валерьевич, заведующий инфекционным отделением № 4, У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5355>

e-mail: tereshkovd@tut.by

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь; профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Dzmitry V. Tserashkou, Head of Infectious Department No.4, Gomel Regional Infectious Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1974-5355>

e-mail: tereshkovd@tut.by

Viktar M. Mitsura, DMedSc, Associate Professor, Deputy Director for Research, Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus; Professor at the Department of Infectious Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Терешков Дмитрий Валерьевич

e-mail: tereshkovd@tut.by

Dzmitry V. Tserashkou

e-mail: tereshkovd@tut.by

Поступила в редакцию / Received 20.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 26.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Радиационно-индуцированная модель дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей: пилотное исследование

А. М. Юрковский¹, И. В. Назаренко¹,
С. Л. Ачинович², Н. Н. Веялкина³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

³Институт радиобиологии НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность применения рентгеновского излучения для моделирования дистрофических поражений мышечно-сухожильного перехода (МСП) у биологических моделей (крыс).

Материалы и методы. Объектом исследования были модельные животные (6 крыс). Облучение животных проводилось в режиме 10 Гр и 20 Гр на установке облучения биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc в дозах 10 Гр и 20 Гр. Морфологическое исследование задних конечностей крыс после воздействия ионизирующим излучением проводилось по стандартной схеме. Сонография осуществлялась на ультразвуковом сканере Mindray DC-80 (применялся линейный датчик с рабочей частотой 16–18 МГц).

Результаты. Выявлен параллелизм между гистологическими, иммуногистохимическими и сонографическими изменениями при радиационно-индуцированном поражении мышечно-сухожильного перехода (указанные изменения носят кратковременный характер в сухожильной части и длительный — в мышечной части, при этом выраженность изменений предопределяется поглощенной дозой, что дает возможность воспроизводить любые этапы патологического континуума).

Заключение. Предложенная модель радиационно-индуцированного поражения мышечно-сухожильного перехода позволяет воспроизвести гистологический и сонографический паттерн, соответствующий подострой и хронической фазе указанного патологического процесса без травмирующего воздействия на мышцу и сухожилие.

Ключевые слова: биологическая модель, радиационно-обусловленные поражения мышечно-сухожильного перехода

Вклад авторов. Юрковский А.М., Назаренко И.В., Ачинович С.Л., Веялкина Н.Н.: 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. Работа выполнялась в рамках Государственной программы научных исследований на 2021–2025 г. «Природные ресурсы и окружающая среда», подпрограмма 3 «Радиация и биологические системы» в рамках «Разработать критерии оценки радиационно-индуцированных изменений ткани внутренней среды, основанной на анализе структуры и механических свойств клеточного компонента на моделях in vitro и in vivo»

Для цитирования: Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ, Веялкина НН. Радиационно-индуцированная модель дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей: пилотное исследование. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(2):90–98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11>

A radiation-induced model of dystrophic changes in the myotendinous junction in biological models: a pilot study

Alexei M. Yurkovskiy¹, Irina V. Nazarenko¹,
Sergei L. Achinovich², Natalia N. Veyalkina³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

³Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the possibility of using X-ray radiation to model dystrophic lesions of the myotendinous junction in biological models (rats).

Materials and methods. The objects of the study were model animals (6 rats). The animals were irradiated in the 10 Gy and 20 Gy modes using the biological irradiation unit X-RAD 320 Precision X-ray Inc in doses of 10 and 20 Gy. The

morphological examination of the hind limbs of the rats after exposure to ionizing radiation was carried out according to the standard scheme. Sonography was performed on an expert class Mindrey DC-80 ultrasound scanner (a linear transducer with an operating frequency of 18–20 MHz was used).

Results. A parallelism has been found between histological, immunohistochemical and sonographic changes in radiation-induced damage to the myotendinous junction (these changes are short-term in nature in the tendon part and long-term in the muscle part, while the severity of the changes is predetermined by the absorbed dose, which makes it possible to reproduce any stages of the pathological continuum).

Conclusion. The proposed model of radiation-induced damage to the myotendinous junction allows reproducing a histological and sonographic pattern corresponding to the subacute and chronic phase of the specified pathological process without traumatic effects on the muscle and tendon.

Keywords: *biological model, radiation-induced damage to the myotendinous junction*

Author contributions. Yurkovskiy A.M., Nazarenko I.V., Achinovich S.L., Veyalkina N.N.: 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the State Program of Scientific Research for 2021–2025 "Natural Resources and the Environment", subprogram 3 "Radiation and Biological Systems" within the framework of the task "To develop criteria for the evaluation of radiation-induced changes of the tissue of the internal medium based on the analysis of the structure and mechanical features of the cell component on models in vitro and in vivo".

For citation: Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL, Veyalkina NN. A radiation-induced model of dystrophic changes in the myotendinous junction in biological models: a pilot study. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):90–98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11>

Введение

Дистрофические изменения МСП, возникающие в результате функциональной перегрузки, — явление распространенное, однако редко диагностируемое. Диагноз при указанной патологии ставится, как правило, клинически [1] и подтверждается в лучшем случае диагностической блокадой [2]. Других, более надежных способов диагностики пока не предложено. Отсюда и необходимость разработки соответствующих диагностических критериев (прежде всего, лучевых). Однако для решения этой задачи необходима биологическая модель, позволяющая смоделировать дистрофические изменения в области МСП без травмирующего или раздражающего воздействия. И таким условиям, как представляется, соответствует модель радиоционно-обусловленных дистрофических изменений мышц и сухожилий у крыс.

Цель исследования

Оценить возможность применения рентгеновского излучения для моделирования дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей (крыс).

Материалы и методы

Объектом исследования были модельные животные (6 крыс). Указанное количество модельных животных было сочтено достаточным для пилотного исследования, поскольку до принятия решения о более масштабном исследо-

вании необходимо было убедиться в возможности применения рентгеновского излучения для моделирования дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода. До начала эксперимента было получено одобрение комитета по этике УО «Гомельский государственный медицинский университет» на проведение исследования (протокол № 2 от 24.03.2021 г.). Все экспериментальные работы с лабораторными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными и правилами Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22 сентября 2010 г.

Облучение животных проводилось в режиме 10 Гр и 20 Гр на установке облучения биологического назначения X-RAD 320 Precision X-ray Inc (напряжение на трубке — 320 кВ, мощность дозы — 98,8 сГр/мин, фильтр № 1 (2 мм Al), расстояние до объекта — 50 см) в дозах 10 Гр и 20 Гр. Перед процедурой облучения животные седативировались. Участки, не подлежащие облучению, экранировались просвинцованной рентгенозащитной резиной. Видеоконтроль адекватности положения животных осуществлялся в течение всего времени облучения.

Сонографическое исследование задних конечностей крыс проводилось на ультразвуковом сканере экспертного класса Mindray DC-80 (применялся линейный датчик с рабочей частотой 18–20 МГц) через 3 недели после ионизирующе-

го воздействия. Оценка состояния МСП проводилась в В-режиме двумя операторами независимо друг от друга по согласованной методике.

Из эксперимента животных выводили путем передозировки тиопентала натрия. Фрагменты тканей (фрагменты мышц и сухожилий) фиксировались в 10 % забуференном формалине и подвергались стандартной парафиновой проводке: проводились через батарею спиртов, ксилол, парафин. Были выполнены гистологические срезы толщиной 4 мкм, гистологические препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологические препараты фотографировались в 5 полях зрения (объектив 10) и в 5 полях зрения (объектив 40) при помощи цифровой камеры Olympus SC20 с разрешением 1596 × 1196 пикселей.

Используемый микроскоп: Olympus CX41 RF. Площадь поля зрения исследуемого изображения составила 190816 μm^2 (объектив 10) и 119301 μm^2 (объектив 40) [3].

Иммуногистохимическое исследование выполнялось с помощью системы визуализации Novolink Max Polymer Detection System (BOND Leica Biosystems (UK)). В качестве хромогена применялся диаминобензидин. Использовались первичные моноклональные антитела корпорации DAKO Agilent Pathology Solutions (USA) к Collagen IV (клон CIV22). Подсчет экспрессии осуществлялся полуколичественным методом. Количественная оценка уровня экспрессии Collagen IV выполнялась с использованием программы для морфометрии Aperio Image Scope (алгоритма «positive pixel count») путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа и фотокамеры (увеличение: объектив ×40), минимальное количество полей зрения — 5.

Оценка результатов анализа проводилась по распространенности и интенсивности коричневой окраски продуктов реакции ДАБ (красные поля — выраженная экспрессия, оранжевые — умеренно-выраженная, желтые — слабовыраженная, синяя и белая окраска — отсутствие экспрессии). Для количественной оценки рассчитывались индексы интенсивности: индекс интенсивности в иммунопозитивных участках (Iavg); общий индекс интенсивности (Iavg) [4].

Статистический анализ проводился с применением пакета прикладных программ «Statistica», 10,0 (StatSoft, Inc., США, лицензия №AXXR012E839529FA). В случае распределения количественных показателей, отличных от нормального, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей, при нормальном распределении признака — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения среднего арифметического. Для сравнения данных, полученных в группе контроля и опытной группе, использовался Т-критерий.

Результаты и обсуждение

Оценка морфологического паттерна МСП экранированной конечности и конечности, подвергшейся облучению в разных режимах

В таблице 1 представлены гистологические (площадь клеточных элементов, площадь ядер) и иммуногистохимические данные (показатели экспрессии коллагена 4-го типа), полученные при различных режимах облучения и демонстрирующие снижение клеточности в сухожильной части МСП, увеличение площади ядер в мышечной части с параллельным снижением экспрессии коллагена 4-го типа по мере нарастания поглощенной дозы.

Таблица 1. Цитоморфометрические показатели и показатели экспрессии коллагена 4-го типа сухожильной и мышечной части МСП конечностей (поглощенная доза — 0 Гр, 10 Гр, 20 Гр)

Table 2. Cytomorphometric parameters and type 4 collagen expression parameters in the tendon and muscle parts of the MTJ of the extremities (absorbed dose 0 Gy, 10 Gy, 20 Gy)

Поглощенная доза	Цитоморфометрические показатели, μm^2		Показатели экспрессии коллагена 4-го типа (Col IV)			
	сухожильная часть	мышечная часть	Iavg Col IV		Iwavg Col IV	
	площадь клеточных элементов	площадь ядер	сухожильная часть	мышечная часть	сухожильная часть	мышечная часть
0 Гр	68,2 (67,2; 71,1)	26,4 (24,62; 29,6)	189,2 (185,5; 191,1)	182,6 (180,5; 183,1)	194,6 (192,3; 197,7)	182,7 (181,6; 184,3)
10 Гр	57,15 (56,23; 58,6)	19,6 (18,9; 21,5)	185,1 (183,5; 186,9)	167,2 (164,5; 169,3)	186,96 (185,6; 187,2)	168,1 (165,3; 169,2)
20 Гр	49,2 (45,7; 51,3)	18,2 (16,4; 20,8)	169,24 (165,2; 171,1)	175,5 (173,5; 178,1)	172,3 (167,2; 174,6)	176,6 (174,7; 178,3)

Сопоставление гистологических и иммуногистохимических данных мышечной и сухожильной части МСП при различных дозовых нагрузках

Соотношение цитоморфометрических показателей (площадь клеточных элементов в фрагменте сухожильной части): 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,02$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,001$.

Соотношение цитоморфометрических показателей (площадь ядер в мышечной части): 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,014$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,012$.

Соотношение показателей экспрессии Iavg Col IV в фрагменте сухожильной части: 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,044$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,0002$.

Соотношение показателей экспрессии Iavg Col IV в фрагменте мышечной части: 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,0007$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,015$.

Соотношение показателей экспрессии Iavg Col IV в фрагменте сухожильной части: 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,05$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,02$.

Соотношение показателей экспрессии Iavg Col IV в фрагменте мышечной части: 0 Гр / 10 Гр – $p = 0,0004$; 0 Гр / 20 Гр – $p = 0,008$.

Сопоставления сонографического и гистологического паттерна МСП экранированной конечности

Сонографический паттерн сухожильной части МСП: контуры четкие, текстура фибриллярная (в продольном сечении).

Сонографический паттерн мышечной части МСП (продольное сечение): четко дифференцируются экзогенные линейные структуры перимизиума с прослойками гипозоногенных мышечных пучков.

Указанному сонографическому паттерну сухожильной и мышечной части МСП соответствовали гистологические и иммуногистохимические данные, представленные на рисунках 1, 2 и в таблице 1.

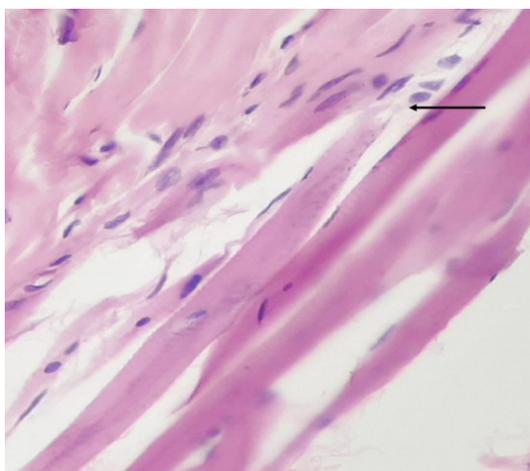


Рисунок 1. МСП (указано стрелкой). Контрольная группа. Окраска: гематоксилин и эозин.
Увеличение: объектив $\times 40$

Figure 1. MTJ (indicated by the arrow). Control group. Staining: hematoxylin and eosin.
Magnification: objective lens $\times 40$

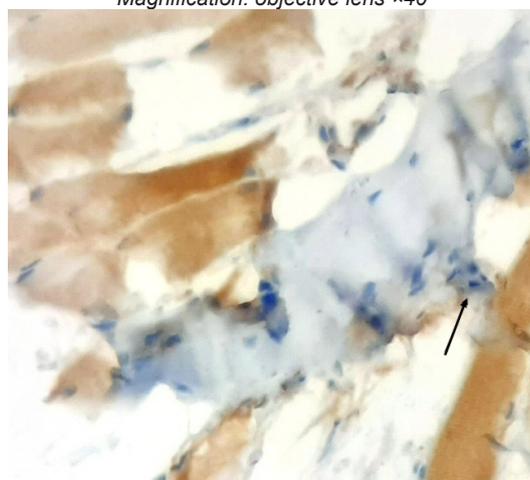


Рисунок 2. МСП (указано стрелкой). Контрольная группа. Иммуногистохимическая окраска с антителами к Collagen IV.
Контроль окраска: гематоксилин Майера.

Figure 2. MTJ (indicated by the arrow). Control group. Immunohistochemical staining with antibodies to Collagen IV.
Control staining with Mayer's hematoxylin.
Magnification: objective lens $\times 40$

Как видно на рисунке 1, теноциты в области прикрепления имеют несколько полиморфные ядра с зернистым хроматином, широкий ободок цитоплазмы. В других участках сухожилия теноциты вытянутой формы с гиперхромными ядрами, узким ободком цитоплазмы. Тенденция к формированию ядерных симпластов слабо выражена и определяется только в единичных поперечно-полосатых мышечных волокнах.

Сопоставления сонографического и гистологического паттерна МСП, подвергнутого облучению (поглощенная доза 10 Гр)

Сонографический паттерн сухожильной части МСП: контуры нечеткие, фибриллярные волокна «подчеркнуты» (за счет увеличения про-

странств между волокнами вследствие отека), но при этом сохраняют целостность, мелкие участки пониженной эхогенности в толще сухожилия.

Сонографический паттерн мышечной части МСП (продольное сечение): нарушение дифференцировки между перимизиумом и мышечными пучками вследствие понижения эхогенности перимизиума и повышения эхогенности мышечных пучков.

Указанному сонографическому паттерну сухожильной и мышечной части МСП соответствовали гистологические и иммуногистохимические данные, представленные на рисунках 3, 4 и в таблице 1.

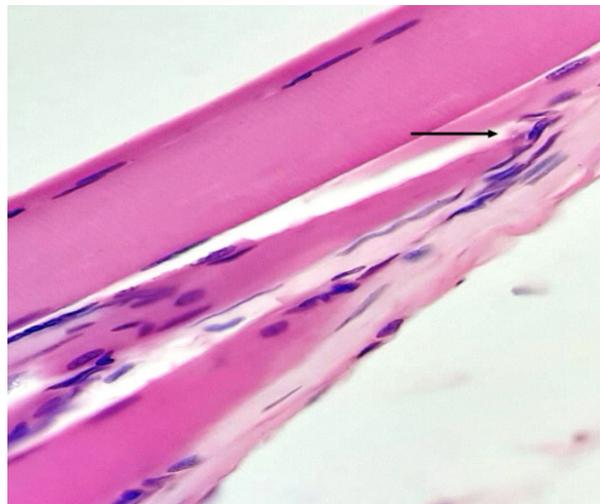


Рисунок 3. МСП (указано стрелкой). Поглощенная доза — 10 Гр. Окраска: гематоксилин и эозин.
Увеличение: объектив ×40
Figure 3. MTJ (indicated by the arrow). Absorbed dose —10 Gy. Staining: hematoxylin and eosin.
Magnification: objective lens ×40

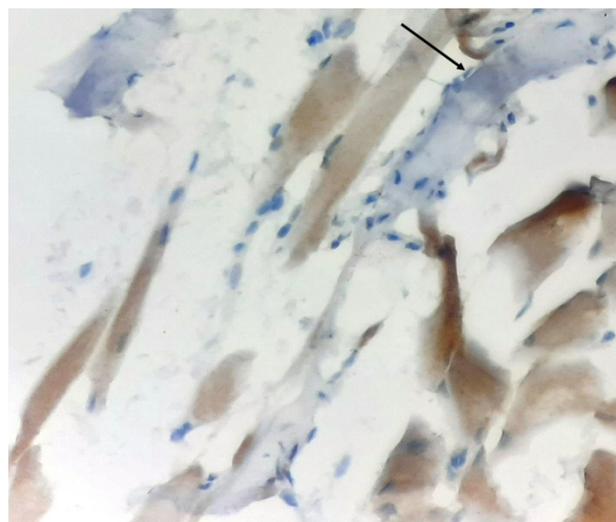


Рисунок 4. МСП (указано стрелкой). Поглощенная доза — 10 Гр. Иммуногистохимическая окраска с антителами к Collagen IV. Контрокраска: гематоксилин Майера.
Увеличение: объектив ×40
Figure 4. MTJ (indicated by the arrow). Absorbed dose —10 Gy. Immunohistochemical staining with antibodies to Collagen IV. Control staining with Mayer's hematoxylin.
Magnification: objective lens: ×40

Как видно на рисунке 3, при поглощенной дозе 10 Гр теноциты в области прикрепления приобретают изогнутую форму, несколько вытянутые ядра с зернистым хроматином, кроме того, встречаются теноциты с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Ядра в поперечно-полосатых мышечных волокнах имеют тенденцию к формированию симпластов.

Сопоставление сонографического и гистологического паттерн МСП, подвергшегося облучению (поглощенная доза 20 Гр)

Сонографический паттерн сухожильной части: контуры сухожилия нечеткие, дезорганиза-

ция паттерна, проявляющаяся смазанностью и прерывистостью фибриллярного паттерна.

Сонографический паттерн мышечной части МСП (продольное сечение): нечеткость контуров перимизиума, повышение эхогенности и прерывистость пучков мышечных волокон в сочетании с мелкими участками пониженной эхогенности (участками очаговой лимфоидной инфильтрации).

Указанному сонографическому паттерну соответствовали гистологические и иммуногистохимические данные, представленные на рисунках 5, 6 и в таблице 1.

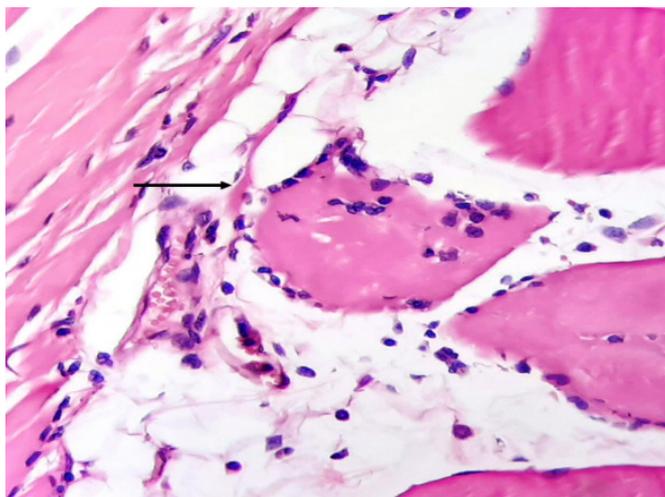


Рисунок 5. МСП (указано стрелкой). Поглощенная доза — 20 Гр. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: объектив $\times 40$

Figure 5. MTJ (indicated by the arrow). Absorbed dose — 20 Gy. Staining: hematoxylin and eosin. Magnification: objective lens $\times 40$

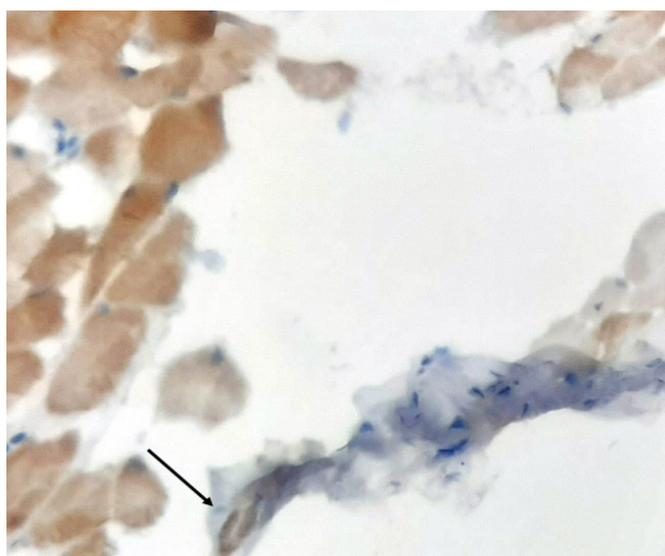


Рисунок 6. МСП (указано стрелкой). Поглощенная доза — 20 Гр. Иммуногистохимическая окраска с антителами к Collagen IV. Контрокраска: гематоксилин Майера.

Figure 6. MTJ (indicated by the arrow). Absorbed dose — 20 Gy. Immunohistochemical staining with antibodies to Collagen IV. Control staining with Mayer's hematoxylin. Magnification: objective lens $\times 40$

На рисунке 5 определяются уже более выраженные (по сравнению с предыдущим материалом) изменения: теноциты в области прикрепления имеют вариабельную форму, полиморфные гиперхромные ядра с грубым глыбчатым хроматином, коллагеновые волокна грубые, разволокненные с формированием неправильной формы щелевидных пространств. Ядра в поперечно-полосатых мышечных волокнах укороченные, неправильной формы, местами с признаками апоптоза и формируют симпласты. Поперечно-полосатая исчерченность плохо определяется. В области мышечно-сухожильного перехода определяется разрастание жировой ткани и мелких сосудов (венул). Эндотелий сосудов с дистрофическими изменениями, периваскулярно определяются рассеянные лимфоциты, плазмциты, макрофаги, которые на отдельных участках инфильтрируют мышечные волокна.

Судя по полученным данным, нарастание величины поглощенной дозы сопровождается снижением клеточности в сухожильной части мышечно-сухожильного перехода и увеличением площади ядер в мышечной части. Параллельно с этим отмечается снижение экспрессии коллагена 4-го типа в мышечной и сухожильной части при поглощенной дозе 10 Гр. При тендино- и лигаментопатии аналогичное явление наблюдалось в стадию реактивных и потенциально обратимых изменений [5]. Этот феномен может быть объяснен истощением и (или) гибелью клеток, отвечающих за синтез коллагена (данные, дающие основания так полагать, были получены ранее при изучении дистрофических изменений в связках пояснично-крестцового отдела позвоночника [4], в дистрофически измененном межпозвоночном диске [6, 7] и мышцах иммобилизованных конечностей [8]).

Что же касается изменений, возникших при увеличении поглощенной дозы до 20 Гр, то это привело к снижению экспрессии коллагена 4-го типа в сухожильной части МСП и парадоксальному повышению экспрессии коллагена 4-го типа в мышечной части. Последнее можно объяснить массивным разрушением базальных мембран и запуском каскада нейрогенного воспаления [4]. К слову, что-то похожее Т. Matsubara и М. Ziff наблюдали при воспалительных изменениях в синовиальной оболочке при ревматоидном артрите [9]. Отсюда и предположение, что воздействие на зону МСП ионизирующего

излучения приводит к кратковременному [10, 11, 12], а потому и не улавливаемому воспалительному ответу в сухожильной части МСП (с последующим нарастанием выраженности дистрофических изменений и снижением экспрессии коллагена 4-го типа), и наоборот, к более длительному воспалительному ответу — в мышечной части (на сонограммах это проявлялось нарушением дифференцировки между перимизиумом и мышечными пучками за счет отека и очаговой лимфоидной инфильтрацией в виде мелких фокусов пониженной эхогенности).

В практическом плане вышеизложенное означает, что дозированная лучевая нагрузка позволяет смоделировать в зоне МСП изменения, соответствующие (с учетом того, что у грызунов скорость метаболизма в 4–6 раз выше, чем у людей [13]) определенным фазам патологического процесса. Так, например, при поглощенной дозе 10 Гр через 3 недели у крыс можно будет ожидать формирование изменений, соответствующих подострой фазе патологического процесса у людей (т. е. 6–12 недель), при дозе 20 Гр — хронической (т. е. более 12 недель).

В заключение следует отметить, что у данного исследования есть ограничение, заключающееся в том, что было задействовано небольшое количество животных. Тем не менее основания для того, чтобы сделать предварительные выводы есть, поскольку разброс полученных данных был незначительным, а их распределение было нормальным.

Заключение

Предложенная модель радиационно-индуцированного поражения МСП позволяет воспроизвести гистологический и сонографический паттерн, соответствующий подострой и хронической фазе указанного патологического процесса без травмирующего воздействия на мышцу и сухожилие.

Воспалительные изменения, возникающие вследствие радиационно-индуцированного поражения, носят кратковременный характер в сухожильной части МСП и длительный — в мышечной части, при этом выраженность изменений предопределяется поглощенной дозой, что дает возможность воспроизводить любые этапы патологического континуума.

Список литературы

1. Bil A. Trail guide to the body's. Quick reference to trigger points. Boulder: Books of Discovery; 2019.

2. O'Connor TC, Abram SE. Atlas of Pain Injection Techniques, 2nd edition. Churchill Livingstone; 2013.

3. Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Назаренко ИВ. Способ приготовления и окраски пленочных препаратов (фрагментов), состоящих из оформленной плотной волокнистой соединительной ткани. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(2):43-47.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-2-9>
4. Юрковский АМ, Назаренко ИВ, Ачинович СЛ. Иммуногистохимическая оценка выраженности дистрофических изменений подвздошно-поясничных, задних длинных крестцово-подвздошных и крестцово-бугорных связок: возможности метода. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017;(2):26-30.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2017-14-2-6>
5. Юрковский АМ. Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставления данных сонографических и гистологических исследований. *Проблемы здоровья и экологии*. 2020;(4):57-65.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
6. Ahtikoski AM, Koskinen SO, Virtanen P, Kovanen V, Risteli J, Takala TE. Synthesis and degradation of type IV collagen in rat skeletal muscle during immobilization in shortened and lengthened positions. *Acta Physiol. Scand*. 2003;177(4):473-481.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01061.x>
7. Foldager CB, Toh WS, Gomoll AH, Olsen BR, Spector M. Distribution of basement membrane molecules, laminin and collagen type IV, in normal and degenerated cartilage tissues. *Cartilage*. 2014;5(2):123-132.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603513518217>
8. Foldager CB, Toh WS, Christensen BB, Lind M, Gomoll AH, Spector M. Collagen type IV and laminin expressions during cartilage repair and in late clinically failed repair tissues from human subjects. *Cartilage*. 2016;7(1):52-61.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603515604022>
9. Matsubara T, Ziff M. Basement membrane thickening of postcapillary venules and capillaries in rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheumatism*. 1987;30(1):18-30.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780300103>
10. Abate M, Gravare-Silbernagel K, Siljeholm C, Dilorio A, DeAmicis D, Salini V, et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(3):235.
DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2723>
11. Backman C, Boquist L, Fridén J, Lorentzon R, Toolanen G. Chronic Achilles paratenonitis with tendinosis: an experimental model in the rabbit. *J Orthop Res*. 1990;8(4):541-547.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.1100080410>
12. Khan KM, Cook J, Maffulli N, Kannus P. Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin. *Br J Sports Med*. 2000;34(2):81-83.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bjism.34.2.81>
13. Sønsteve T, Johannessen AC, Stühr L. A rat model of radiation injury in the mandibular area. *Radiation Oncology*. 2015;10:129.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0432-6>

References

1. Bil A. Trail guide to the body's. Quick reference to trigger points. *Boulder: Books of Discovery*; 2019.
2. O'Connor TC, Abram SE. Atlas of Pain Injection Techniques, 2nd edition. *Churchill Livingstone*; 2013.
3. Yurkovskiy AM, Achinovich SL, Nazarenko IV. The way of preparation and coloring of film preparations (fragments), consisting of dentisted fibrous connection tissue. *Health and Ecology Issues*. 2018;(2):43-47.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-2-9>
4. Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL. Immunohistochemical estimation dystrophic changes intensity in iliolumbar, long dorsal sacroiliac and sacrotuberous ligaments: the evaluation of methods. *Health and Ecology Issues*. 2017;(2):26-30.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2017-14-2-6>
5. Yurkovskiy AM. Pathological continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of data from sonographic and histological studies. *Health and Ecology Issues*. 2020;(4):57-65.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
6. Ahtikoski AM, Koskinen SO, Virtanen P, Kovanen V, Risteli J, Takala TE. Synthesis and degradation of type IV collagen in rat skeletal muscle during immobilization in shortened and lengthened positions. *Acta Physiol. Scand*. 2003;177(4):473-481.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01061.x>
7. Foldager CB, Toh WS, Gomoll AH, Olsen BR, Spector M. Distribution of basement membrane molecules, laminin and collagen type IV, in normal and degenerated cartilage tissues. *Cartilage*. 2014;5(2):123-132.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603513518217>
8. Foldager CB, Toh WS, Christensen BB, Lind M, Gomoll AH, Spector M. Collagen type IV and laminin expressions during cartilage repair and in late clinically failed repair tissues from human subjects. *Cartilage*. 2016;7(1):52-61.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1947603515604022>
9. Matsubara T, Ziff M. Basement membrane thickening of postcapillary venules and capillaries in rheumatoid synovium. *Arthritis and Rheumatism*. 1987;30(1):18-30.
DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780300103>
10. Abate M, Gravare-Silbernagel K, Siljeholm C, Dilorio A, DeAmicis D, Salini V, et al. Pathogenesis of tendinopathies: inflammation or degeneration? *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(3):235.
DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2723>
11. Backman C, Boquist L, Fridén J, Lorentzon R, Toolanen G. Chronic Achilles paratenonitis with tendinosis: an experimental model in the rabbit. *J Orthop Res*. 1990;8(4):541-547.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jor.1100080410>
12. Khan KM, Cook J, Maffulli N, Kannus P. Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin. *Br. J. Sports Med*. 2000;34(2):81-83.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bjism.34.2.81>
13. Sønsteve T, Johannessen AC, Stühr L. A rat model of radiation injury in the mandibular area. *Radiation Oncology*. 2015;10:129.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0432-6>

Информация об авторах / Information about the authors

Юрковский Алексей Михайлович, к.м.н., заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Назаренко Ирина Вячеславовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy, PhD (Med), Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Irina V. Nazarenko, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Ачинович Сергей Леонидович, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Вейалкина Наталия Николаевна, к.б.н., заведующий лабораторией экспериментальных биологических моделей, ГНУ «Институт радиобиологии НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>

e-mail: veyalkina@mail.ru, veyalkina@irb.basnet.by

Sergei L. Achinovich, PhD (Med), Head of the Pathoanatomical Department, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Natalia N. Veyalkina, PhD (Biol), Head of the Laboratory of Experimental Biological Models, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5016-6664>

e-mail: veyalkina@mail.ru, veyalkina@irb.basnet.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Юрковский Алексей Михайлович

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 15.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 10.05.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Экспериментальная апробация полимерных покрытий текстильного сосудистого протеза с пролонгированной антибактериальной активностью

Е. Ю. Дорошко¹, Д. В. Тапальский¹, А. А. Лызиков¹, М. Л. Каплан¹
В. М. Шаповалов², Е. А. Цветкова², С. В. Зотов², Н. С. Винидиктова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Экспериментально изучить устойчивость к вымыванию лекарственных средств из текстильных тканых сосудистых протезов с различными типами полимерных покрытий.

Материалы и методы. Исследованы образцы текстильного тканого сосудистого протеза, полностью покрытые одним из трех типов гидрогелевых покрытий. Оценку устойчивости к вымыванию ванкомицина 1 % и линезолида 0,2 % из покрытий проводили по величине антибактериальной активности образцов. Методы исследования: диско-диффузионный и по способности подавлять видимый рост *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*S. aureus*) в бульоне Мюллера — Хинтона.

Результаты. Все образцы текстильного тканого сосудистого протеза с покрытиями, содержащими ванкомицин 1 % или линезолид 0,2 %, угнетают рост культуры *S. aureus* на поверхности агара, что приводит к образованию оптически прозрачных зон стерильности на границе «полимер-среда». Размер зоны стерильности без вымывания больше для всех покрытий с линезолидом. Однако при вымывании на протяжении 7 суток размеры зон стерильности больше для всех покрытий с ванкомицином.

Заключение. Текстильные тканые сосудистые протезы с различными типами полимерных покрытий и антибиотиком ванкомицин (1 %) статистически значимо более устойчивы к вымыванию на протяжении 7 суток, чем с линезолидом (0,2 %). Наличие L-аспарагиновой кислоты в полимерных покрытиях статистически значимо увеличивает устойчивость к вымыванию антибиотиков по сравнению с гиалуроновой кислотой, а наличие поливинилпирролидона статистически значимо снижает устойчивость к вымыванию антибиотиков из полимерных покрытий.

Ключевые слова: синтетический сосудистый протез, биodeградируемое покрытие, поливинил-хитозановый комплекс, антибактериальная активность

Вклад авторов. Все авторы внесли вклад в разработку концепции и дизайна исследования, сбор материала и создание базы данных, обработку данных, редактирование, обсуждение данных, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнялась в рамках финансируемой из средств Гомельского областного исполнительного комитета темы НИР.

Для цитирования: Дорошко ЕЮ, Тапальский ДВ, Лызиков АА, Каплан МЛ, Шаповалов ВМ, Цветкова ЕА, Зотов СВ, Винидиктова НС. Экспериментальная апробация полимерных покрытий текстильного сосудистого протеза с пролонгированной антибактериальной активностью. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):99–105. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-12>

Experimental approbation of polymer coatings of textile vascular prosthesis with prolonged antibacterial activity

Yauheni Y. Doroshko¹, Dmitry V. Tapalsky¹, Alexei A. Lyzikov¹, Mark L. Kaplan¹,
Victor M. Shapovalov², Elena A. Tsvetkova², Sergey V. Zotov², Natalia S. Vinidiktova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the resistance to medication washout from textile woven vascular prostheses with various types of polymer coatings experimentally.

Materials and methods. Samples of a textile woven vascular prosthesis completely covered with one of three types of hydrogel coatings were examined. The resistance to washout of 1 % vancomycin and 0.2 % linezolid from the coatings was assessed by the magnitude of the antibacterial activity of the samples. The research methods were: disc diffusion and according to the ability to suppress the visible growth of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (*S. aureus*) in Muller-Hinton broth.

Results. All the samples of the textile woven vascular prosthesis with the coatings soaked for 30 minutes in 1 % vancomycin or 0.2 % linezolid solutions inhibit the growth of *S. aureus* culture on the surface of the agar, which leads to the formation of optically transparent sterility zones at the polymer-medium interface. The size of the sterility zone without washout is larger for all linezolid coatings. However, in 7 day washout, the size of the sterility zones is larger for all vancomycin coatings.

Conclusion. Textile woven vascular prostheses with various types of polymer coatings and antibiotic vancomycin (1 %) are statistically significantly more resistant to washout during 7 days than with linezolid (0.2 %). The presence of L-aspartic acid in polymer coatings statistically significantly increases the resistance to antibiotic washout compared to hyaluronic acid, and the presence of polyvinylpyrrolidone statistically significantly reduces the resistance to antibiotic washout from polymer coatings.

Keywords: *synthetic vascular prosthesis, biodegradable coating, polyvinyl-chitosan complex, antibacterial activity*

Author contributions. All the authors have contributed to research concept and design, collection of material and creation of a database, data processing, editing, discussion of data, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the research topic funded by the Gomel Regional Executive Committee.

For citation: Doroshko YaYu, Tapalsky DV, Lyzikov AA, Kaplan ML, Shapovalov VM, Tsvetkova EA, Zotov SV, Vinidiktova NS. Experimental approbation of polymer coatings of textile vascular prosthesis with prolonged antibacterial activity. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):99–105. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-12>

Введение

Частота развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), составляет от 3,5 до 12 % среди госпитализированных пациентов в развитых странах и до 19 % — в развивающихся странах. ИСМП часто ассоциированы с использованием медицинских устройств: имплантатов, катетеров, грыжевых и сосудистых имплантатов [1]. Придание антибактериальных свойств имплантируемым устройствам является многообещающей стратегией, которая позволит значительно сократить количество инфекционных осложнений [2, 3].

Поверхности имплантатов могут быть химически модифицированы или физически покрыты различными антибактериальными веществами, например наночастицами металлов, полимерами, гидрогелями и антибиотиками [4]. Среди бактерицидных материалов гидрогели обладают рядом преимуществ. Они представляют собой физически или химически сшитые трехмерные сети гидрофильных полимеров с пористой структурой и высокой водопоглощающей способностью. Гидрогели могут быть изготовлены из природных (хитозан, желатин) или синтетических (поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль) полимеров [5, 6].

Поливиниловый спирт (ПВС) — нетоксичный, гидрофильный, биоразлагаемый и биосовместимый материал, который широко применяется в медицине [7]. Существенным недостатком гидрогелей с ПВС в качестве основного компо-

нента является слабая способность к набуханию [8]. Чтобы решить эту проблему, в гидрогели на основе ПВС вносят полисахариды и другие природные и синтетические полимеры [9, 10].

Хитозан представляет собой катионный полисахарид, который используется в составе раневых покрытий, систем доставки лекарственных средств, тканевой инженерии. Он биосовместим, обладает собственной антимикробной и антикоагулянтной активностью [11, 12].

Гидрогели имеют достаточную емкость для включения в их состав молекул антибиотиков, полимеров и наночастиц. Размеры ячеек гидрогелей обычно находятся в нанометровом диапазоне, что оптимально для диффузии биоактивных молекул. Трехмерная сшитая сеть гидрогеля способна набухать в водной среде, в том числе и в биологических жидкостях организма, сохраняя при этом свою структуру, обеспечивая контролируемое высвобождение биологически активных веществ [13]. При внесении в состав гидрогелей антибиотики могут использоваться в значительно меньших дозах, чем при системном введении, что позволяет преодолевать антибиотикорезистентность бактерий и сокращать количество нежелательных эффектов [14]. Введение 30 % хитозана и 600 мкг/мл линкомицина в состав гидрогеля на основе ПВС позволило значительно повысить влагоудерживающую способность гидрогеля и обеспечить антимикробную активность [15].

Механический контакт с жидкими средами в условиях большого кровотока и экссудативного

воспаления ведет к снижению удерживающей способности гидрогеля, поэтому необходимо изучить устойчивость к вымыванию лекарственных средств из гидрогелевого покрытия для определения оптимального состава.

Цель исследования

Экспериментально изучить устойчивость к вымыванию лекарственных средств из текстильных тканых сосудистых протезов с различными типами полимерных покрытий.

Материалы и методы

Исследованы образцы текстильного тканого сосудистого протеза из полипропилена, нарезанные на квадраты 6 × 6 мм, полностью покрытые одним из трех типов гидрогелевых покрытий и пропитанные раствором антибиотика в течение 30 минут. Были сформированы три группы. Группу 1 составили образцы текстильного тканого сосудистого протеза с полимерными покрытиями, пропитанные в растворе антибиотика ванкомицин (1 %). Группа 2 состояла из образцов текстильного тканого сосудистого протеза с полимерными покрытиями, пропитанных антибиотиком линезолид (0,2 %). Группа 3 (контроль) представлена образцами текстильного тканого сосудистого протеза с покрытием без антибиотиков.

Каждая исследуемая группа в зависимости от типа покрытия была разделена на три подгруппы: А, В, С. Каждая подгруппа включала по 9 однотипных образцов. Состав покрытий подгруппы А: поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, хитозан и гиалуроновая кислота. Покрытия подгруппы В состояли из поливинилового спирта, поливинилпирролидона, хитозана и L-аспарагиновой кислоты. Состав покрытий подгруппы С: поливиниловый спирт, хитозан, L-аспарагиновая кислота.

По 3 образца каждой подгруппы не вымывали, а остальные помещали в контейнеры, заливали изотоническим раствором хлорида натрия и подвергали вымыванию в течение 1 и 7 суток. Устойчивость к вымыванию определяли по антибактериальной активности образцов. Исследование по определению антибактериальной активности образцов проводили диско-диффузионным методом и по способности подавлять видимый рост *S. aureus* ATCC 25923 в бульоне Мюллера — Хинтона. При диско-диффузионном методе исследуемые образцы укладывали на поверхность агара Мюллера — Хинтона в 90-миллиметровых чашках Петри. Чашки выдерживали на поверхности до полного застывания среды, затем в течение 15 минут сушили в термостате. Через 24 ч регистрировали размеры зон стерильности на границе «полимер-среда».

Измеряли размер каждого варианта при 10 повторениях. По наличию (отсутствию) и величине зоны стерильности делали заключение об антибактериальной активности исследуемого материала. В качестве тест-культур для инокуляции использовали антибиотикочувствительные микроорганизмы *S. aureus* ATCC 25923, которые выращивали на агаре Мюллера — Хинтона. Оптическая плотность бактериальной суспензии перед нанесением — 0,5 по МакФарланд, время инкубации при T = 37 °C составило 18 ч.

Дополнительно исследовали способность подавлять видимый рост *S. aureus* в бульоне Мюллера — Хинтона. В пробирку с 5 мл бульона Мюллер — Хинтона помещали образец с гидрогелем и добавляли 10 мкл бактериальной суспензии *S. aureus* ATCC 25923 с оптической плотностью 0,5 по МакФарланду. Расчетная концентрация микробных клеток в бульоне составляла 5×10^5 КОЕ/мл. Пробирки инкубировали 18 ч при 35 °C, после чего оценивали наличие видимого роста в бульоне и делали заключение об антибактериальной активности исследуемого образца.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Statistica», 10,0. Результаты были представлены медианой, 25-м и 75-м процентилями. Для сравнения более двух независимых групп по количественному признаку применялся Н-критерий Краскела — Уоллисса. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

Результаты и обсуждение

Все исследуемые образцы подгрупп А и В независимо от продолжительности выполненной отмывки ингибировали видимый рост тест-культуры *S. aureus* ATCC 25923 в бульоне Мюллер—Хинтона. С учетом объема питательной среды (5 мл) и целевых значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибиотиков для референсного штамма (ванкомицин — 0,25 мкг/мл, линезолид — 2 мкг/мл) можно утверждать, что даже после отмывки гидрогелевые покрытия обеспечивали высвобождение в бульонную среду не менее 1,25 мкг ванкомицина и не менее 10 мкг линезолида.

При исследовании диско-диффузионным методом на плотной питательной среде зоны подавления роста регистрировались только вокруг образцов, импрегнированных антибиотиками. Отмытые в изотоническом растворе хлорида натрия образцы обладали меньшей антибактериальной активностью (рисунок 1).

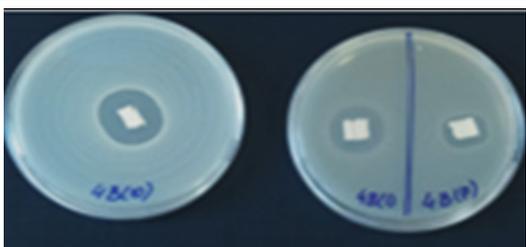
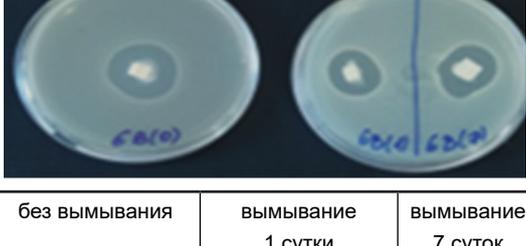
	Группа 1			Группа 2		
Подгруппа А						
Подгруппа В						
Подгруппа С						
	без вымывания	вымывание 1 сутки	вымывание 7 суток	без вымывания	вымывание 1 сутки	вымывание 7 суток

Рисунок 1. Антибактериальная активность образцов сосудистых протезов с гидрогелевыми покрытиями, импрегнированными антибиотиками, в отношении референсного штамма *S. aureus* ATCC 25923, диско-диффузионный метод
 Figure 1. Antibacterial activity of the samples of vascular prostheses with hydrogel coatings impregnated with antibiotics against the reference strain of *S. aureus* ATCC 25923, disc diffusion method

На предварительном этапе был проведен сравнительный анализ групп исследования как внутри групп, так и между подгруппами А и В с использованием критерия Краскела — Уолиса. На всех этапах исследования различия статистически значимы (таблица 1). При наличии статистической значимости между подгруппами на всех этапах исследования дальнейший анализ проводился с использованием U-критерия Манна — Уитни.

В исследуемой группе 1 (таблица 1) отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность у подгруппы С, чем у подгрупп А и В, $U = 162,5$, $p < 0,05$; $U = 44$, $p < 0,05$ соответственно. После вымывания антибиотиков из покрытий в течение 1 суток для подгрупп исследования В и С отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность, чем у подгруппы А, $U = 18$, $p < 0,05$; $U = 15$, $p < 0,05$ соответственно. После вымывания антибиотиков из покрытий в течение 7 суток для С и В подгрупп исследования отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность, чем у подгруппы А, $U = 0$, $p < 0,05$; $U = 10$, $p < 0,05$ соответственно, а у подгруппы С — статистически значимо

($U = 180$, $p < 0,05$) лучше антибактериальная активность, чем у подгруппы В.

В исследуемой группе 2 (таблица 1) в подгруппе А отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность, чем в подгруппах В и С, $U = 254$, $p < 0,05$; $U = 140$, $p < 0,05$ соответственно. После вымывания антибиотиков из покрытий в течение 1 суток при исследовании отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность у подгруппы В, чем у А и С подгрупп исследования, $U = 14$, $p < 0,05$; $U = 14$, $p < 0,05$ соответственно. После вымывания антибиотиков из покрытий в течение 7 суток для образцов В и С подгрупп исследования отмечена статистически значимо более интенсивная антибактериальная активность, чем у образцов подгруппы А, $U = 105$, $p < 0,05$; $U = 0$, $p < 0,05$ соответственно, а у образцов подгруппы С — статистически значимо ($U = 12,5$, $p < 0,05$) лучше антибактериальная активность, чем в подгруппе В.

Таким образом, в группах 1 и 2 после 7 суток вымывания статистически значимо ($p < 0,05$) подгруппа В проявляет лучшую устойчивость к вымыванию, чем подгруппа А, а подгруппа С — статистически значимо ($p < 0,05$) лучшую устой-

чивость к вымыванию, чем подгруппа В. Таким образом, можно утверждать, что наличие L-аспарагиновой кислоты повышает устойчивость к вымыванию антибиотиков и увеличивает антибактериальную активность полимерных покрытий по сравнению с гиалуроновой кислотой, а нали-

чие поливинилпирролидона в составе покрытий на основе поливинил-хитозанового комплекса с L-аспарагиновой кислотой снижает устойчивость к вымыванию антибиотиков из полимерного покрытия, снижая его антибактериальную активность.

Таблица 1. Антибактериальная активность сосудистых протезов с гидрогелевыми покрытиями, импрегнированными антибиотиками, в отношении референсного штамма *S. aureus* ATCC 25923

Table 1. Antibacterial activity of the vascular prostheses with hydrogel coatings impregnated with antibiotics against the reference strain of *S. aureus* ATCC 25923

Группы и подгруппы исследования	Me (Q ₁ ; Q ₃), диаметр зоны подавления роста, мм		
	без вымывания	вымывание 1 сутки	вымывание 7 суток
Группа 1, подгруппа А	21 (20; 22)	18 (18; 18)	16 (16; 16)
Группа 1, подгруппа В	20 (19; 21)	20 (20; 20)	18 (18; 19)
Группа 1, подгруппа С	23 (22; 24)	20 (20; 20)	19 (19; 19)
Н-критерий для группы 1	40,7	60,3	69,5
р для группы 1	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Группа 2, подгруппа А	33 (32; 34)	20 (20; 20)	15 (15; 15)
Группа 2, подгруппа В	32 (31; 33)	22 (22; 22)	16 (16; 16)
Группа 2, подгруппа С	31 (30; 32)	20 (20; 20)	18 (18; 18)
Н-критерий для группы 2	25,5	60	74,3
р для группы 2	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Н-критерий общий для всех подгрупп	151,7	126,1	153,9
р общий для всех подгрупп	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Группа 3 (контроль)	нет	нет	нет

Примечание. Me — медиана; Q₁ — 25-й процентиль; Q₃ — 75-й процентиль

При изучении динамики изменения диаметра зоны стерильности и оценке антибактериальной активности в подгруппе А (рисунок 1, таблица 1) образцы группы 2 без вымывания статистически значимо ($U = 0$, $p < 0,05$) проявляли более выраженную антибактериальную активность в сравнении с образцами группы 1. Однако у образцов группы 2 более интенсивно снижался размер зоны стерильности в процессе вымывания. После вымывания в течение 7 суток антибактериальная активность у образцов группы 2 была статистически значимо ($U = 93$, $p < 0,05$) ниже, чем у образцов группы 1.

При изучении динамики изменения диаметра зоны стерильности и оценке антибактериальной активности в подгруппе В (рисунок 1, таблица 1) образцы группы 2 без вымывания статистически значимо ($U = 0$, $p < 0,05$) проявляли более выраженную антибактериальную активность в сравнении с образцами группы 1. Однако у образцов группы 1 менее интенсивно снижался размер зоны стерильности в процессе вымывания. После вымывания в течение 7 суток антибактериальная активность у образцов группы 2

была статистически значимо ($U = 12,5$, $p < 0,05$) ниже, чем у образцов группы 1.

При изучении динамики изменения диаметра зоны стерильности и оценке антибактериальной активности в подгруппе С (рисунок 1, таблица 1) образцы группы 1 без вымывания статистически значимо ($U = 0$, $p < 0,05$) проявляли менее выраженную антибактериальную активность в сравнении с образцами группы 2. Однако у образцов группы 2 быстрее уменьшался диаметр зоны стерильности при вымывании. После вымывания в течение 7 суток антибактериальная активность у образцов группы 2 была статистически значимо ($U = 128$, $p < 0,05$) ниже, чем у образцов группы 1.

Таким образом, образцы без вымывания, пропитанные линезолидом, проявляли более выраженную антибактериальную активность в сравнении с образцами без вымывания, пропитанными ванкомицином. Однако линезолид более интенсивно удалялся из образцов в процессе вымывания (рисунок 1, таблица 1). После вымывания в течение 7 суток антибактериальная активность гидрогелей, импрегнированных

линезолидом, была ниже, чем у импрегнированных ванкомицином. В перспективе динамику выделения антибиотиков из гидрогелевой матрицы можно целевым образом регулировать за счет варьирования рецептурных составов, параметров вязкости гелевых систем и электретоного состояния их компонентов.

Выводы

1. Текстильные тканые сосудистые протезы с покрытиями не обладали антибактериальной активностью по отношению к *S. aureus*. Пропитка антибиотиками позволила придать покрытиям пролонгированную антибактериальную активность, сохраняющуюся даже после вымывания в течение 7 суток. Предпочтительнее пропитка покрытий раствором антибиотика ванкомицин (1 %), чем линезолидом (0,2 %), так как по результатам определения антибактериальной ак-

тивности ванкомицин статистически значимо ($p < 0,05$) более устойчив во всех покрытиях, чем линезолид после 7 суток вымывания.

2. Наличие L-аспарагиновой кислоты в составе полимерных покрытий с антибиотиками статистически значимо повышает устойчивость к вымыванию на протяжении 7 суток антибиотиков ванкомицин (1 %) или линезолид (0,2 %), увеличивая антибактериальную активность по сравнению с гиалуроновой кислотой, $U = 10$, $p < 0,05$; $U = 105$, $p < 0,05$ соответственно.

3. В покрытиях на основе поливинил-хитозанового комплекса с L-аспарагиновой кислотой и антибиотиками ванкомицин (1 %) или линезолид (0,2 %) наличие поливинилпирролидона статистически значимо снижает устойчивость к вымыванию антибиотиков в течение 7 суток, снижая антибактериальную активность полимерных покрытий, $U = 180$, $p < 0,05$; $U = 12,5$, $p < 0,05$ соответственно.

Список литературы

- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs Z, Dumyati G, Kainer M. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Eng. J. Med.* 2014;370:1198-1208. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
- Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J Control Release.* 2008;130(3):202-215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.05.020>
- Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudre C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater.* 2019;83:37-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>
- Hasan J, Crawford RJ, Ivanova EP. Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotechnol.* 2013;31:295-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.017>
- Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Del Rev.* 2012;64:18-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
- Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv Drug Del Rev.* 2013;65:17-20.
- Bhattarai RS, Das A, Alzhrani RM, Kang DJ, Bhaduri SB, Boddu SHS. Comparison of electrospun and solvent cast polylactic acid (PLA)/polyvinyl alcohol (PVA) inserts as potential ocular drug delivery vehicles. *Materials Science and Engineering.* 2017;77:895-903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.305>
- Ou KK, Dong X, Qin CL, Ji XN, & He, JX. Properties and toughening mechanisms of PVA/PAM double-network hydrogels prepared by freeze-thawing and anneal-swelling. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications.* 2017;77:1017-1026.
- Hu B, Owh C, Chee PL, Leow WR, Liu X, Wu Y-L. Supramolecular hydrogels for antimicrobial therapy. *Chem Soc Rev.* 2018;47:6917-6929.
- Zhao C, Zhou L, Chiao M, Yang W. Antibacterial hydrogel coating: Strategies in surface chemistry. *Adv Colloid Interface Sci.* 2020;285:102280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102280>
- Cikhoreva G, Bannikova G, Stolbushkina P, Panov A, Drozd N, Makarov V, et al. Preparation and anticoagulant activity of a lowmolecular-weight sulfated chitosan. *Carbohydr. Polym.* 2005. 62 (4):327-332.
- Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol.* 2017;105(2):1358-1368.
- Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater* 2016;1:16071.
- Yang K, Han Q, Chen B, Zheng Y, Zhang K, Li Q. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *Int J Nanomedicine.* 2018;13:2217.
- Xiaoyan Qing, Guanghua He, Zhongda Liu, Yihua Yin, Weiquan Cai, Lihong Fan, Pedro Fardim Preparation and properties of polyvinyl alcohol/N-succinyl chitosan/lincomycin composite antibacterial hydrogels for wound dressing. *Carbohydr Polym.* 2021;261:117875.

References

- Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs Z, Dumyati G, Kainer M. Emerging infections program healthcare-associated infections and antimicrobial use prevalence survey team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New Eng. J. Med.* 2014;370:1198-1208. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306801>
- Zilberman M, Elsner JJ. Antibiotic-eluting medical devices for various applications. *J Control Release.* 2008;130(3):202-215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.05.020>
- Chouirfa H, Bouloussa H, Migonney V, Falentin-Daudre C. Review of titanium surface modification techniques and coatings for antibacterial applications. *Acta Biomater.* 2019;83:37-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.036>
- Hasan J, Crawford RJ, Ivanova EP. Antibacterial surfaces: the quest for a new generation of biomaterials. *Trends Biotechnol.* 2013;31:295-304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.01.017>
- Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Del Rev.* 2012;64:18-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>
- Lee SC, Kwon IK, Park K. Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Adv Drug Del Rev.* 2013;65:17-20.
- Bhattarai RS, Das A, Alzhrani RM, Kang DJ, Bhaduri SB, Boddu SHS. Comparison of electrospun and solvent cast polylactic acid (PLA)/polyvinyl alcohol (PVA) inserts as potential ocular drug delivery vehicles. *Materials Science and Engineering.* 2017;77:895-903. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.305>

8. Ou KK, Dong X, Qin CL, Ji XN, & He, JX. Properties and toughening mechanisms of PVA/PAM double-network hydrogels prepared by freeze-thawing and anneal-swelling. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2017;77:1017-1026.
9. Hu B, Owh C, Chee PL, Leow WR, Liu X, Wu Y-L. Supramolecular hydrogels for antimicrobial therapy. *Chem Soc Rev*. 2018;47:6917-6929.
10. Zhao C, Zhou L, Chiao M, Yang W. Antibacterial hydrogel coating: Strategies in surface chemistry. *Adv Colloid Interface Sci*. 2020;285:102280.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102280>
11. Cikhoreva G, Bannikova G, Stolbushkina P, Panov A, Drozd N, Makarov V, et al. Preparation and anticoagulant activity of a lowmolecular-weight sulfated chitosan. *Carbohydr. Polym*. 2005. 62 (4):327-332.
12. Muxika A, Etxabide A, Uranga J, Guerrero P, de la Caba K. Chitosan as a bioactive polymer: Processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol*. 2017;105(2):1358-1368.
13. Li J, Mooney DJ. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nat Rev Mater* 2016;1:16071.
14. Yang K, Han Q, Chen B, Zheng Y, Zhang K, Li Q. Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:2217.
15. Xiaoyan Qing, Guanghua He, Zhongda Liu, Yihua Yin, Weiquan Cai, Lihong Fan, Pedro Fardim Preparation and properties of polyvinyl alcohol/N-succinyl chitosan/lincomycin composite antibacterial hydrogels for wound dressing. *Carbohydr Polym*. 2021;261:117875.

Информация об авторах / Information about the authors

Дорошко Евгений Юрьевич, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@yandex.by

Лызи́ков Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

e-mail: lyzиков@mail.ru

Каплан Марк Львович, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Шаповалов Виктор Михайлович, д.т.н., профессор, заведующий отделом «Композиционные материалы и рециклинг полимеров», ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

Цветкова Елена Александровна, к.т.н., доцент, старший научный сотрудник отдела «Композиционные материалы и рециклинг полимеров», ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-090X>

Зотов Сергей Валентинович, к.т.н., ведущий научный сотрудник отдела «Композиционные материалы и рециклинг полимеров», ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4480-6503>

Винидиктова Наталья Сергеевна, к.т.н., старший научный сотрудник отдела «Композиционные материалы и рециклинг полимеров», ГНУ «Институт механики металлополимерных систем имени В. А. Белого НАН Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-6742>

Yauheni Y. Doroshko, Assistant Lecturer at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>

e-mail: ronaldy93@mail.ru

Dmitry V. Tapalski, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

e-mail: tapalskiy@yandex.by

Alexei A. Lyzиков, DMedSc, Professor, Head of Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>

e-mail: lyzиков@mail.ru

Mark L. Kaplan, PhD (Med), Associate Professor at Department of Surgical Diseases No.1 with the course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

Victor M. Shapovalov, DTechSc, Professor, Head of the Department «Composite Materials and Polymer Recycling», Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

Elena A. Tsvetkova, PhD (Tech.), Associate Professor, senior researcher at Department «Composite Materials and Polymer Recycling», Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2178-090X>

Sergey V. Zotov, PhD (Tech), leading researcher at Department «Composite Materials and Polymer Recycling», Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4480-6503>

Natalia S. Vinidiktova, PhD (Tech), senior researcher at Department «Composite Materials and Polymer Recycling», Metal-Polymer Research Institute named after V.A. Belyi of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2613-6742>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дорошко Евгений Юрьевич
e-mail: ronaldy93@mail.ru

Yauheni Yu. Doroshko
e-mail: ronaldy93@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 06.01.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 10.05.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Особенности работы руководителей амбулаторных и стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях третьей волны пандемии COVID-19

Т. М. Шаршакова¹, В. С. Волчек²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить мнение руководителей организаций здравоохранения (ОЗ) Гомельской области о специфике функционирования амбулаторных и стационарных ОЗ региона в условиях третьей волны распространения коронавирусной инфекции COVID-19, влиянии сложившейся ситуации на оказание медицинской помощи населению.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 96 руководителей амбулаторных и стационарных ОЗ, выявлены особенности работы в условиях роста заболеваемости COVID-19 и связанные с этим трудности.

Результаты. Подавляющее большинство опрошенных руководителей амбулаторных ОЗ (77,3 %) убеждены, что профессиональная квалификация медицинского персонала в их учреждениях полностью соответствует требованиям работы с пациентами с COVID-19, тогда как разделяющих такое убеждение среди руководителей стационарных ОЗ — менее половины (46,7 %). Однако при такой высокой оценке кадрового состава руководители амбулаторных ОЗ испытывают настоящий кадровый голод: только 10,6 % из них ответили, что не испытывают трудностей с кадровым обеспечением работы в условиях пандемии COVID-19, среди руководителей стационарных ОЗ таковых 56,7 %. Вероятно, поэтому руководители амбулаторного звена здравоохранения в полтора раза чаще отмечали существенное увеличение продолжительности и напряженности труда медработников во время пандемии, чем их коллеги из стационарных учреждений (62,1 и 40 % соответственно). А вот мнение о морально-психологическом климате в коллективах практически совпадает в обеих группах руководителей: ухудшение в амбулаторных организациях здравоохранения отмечено в 47 % случаев, стабильность в стационарных — в 53,3 % случаев. Также в обеих группах руководители ОЗ удовлетворены нормативной документацией, регламентирующей оказание медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 (руководители стационарных ОЗ — $7,63 \pm 1,35$ балла, руководители амбулаторных ОЗ — $7,18 \pm 1,92$ балла из 10 возможных).

Заключение. Борьба с коронавирусом стала серьезным испытанием для системы здравоохранения Республики Беларусь. Проведенный опрос выявил проблемные вопросы, возникшие в ходе профессиональной деятельности руководителей стационарных и амбулаторных ОЗ. По мнению респондентов, в период пандемии COVID-19 произошло значительное увеличение продолжительности и напряженности труда. Отмечаются также трудности, возникающие при проведении диагностики, недостатки во взаимодействии медицинских работников и т. д.

Ключевые слова: стационарные организации здравоохранения, амбулаторные организации здравоохранения, коронавирус, пандемия, COVID-19

Вклад авторов. Шаршакова Т.М., Волчек В.С.: концепция и дизайн исследования, проведение социологического опроса, анализ и обсуждение данных, статистическая обработка 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: Шаршакова ТМ, Волчек ВС. Особенности работы руководителей амбулаторных и стационарных организаций здравоохранения Гомельской области в условиях третьей волны пандемии COVID-19. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):106–113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-13>

Features of the work of managers of outpatient and inpatient healthcare organizations in the Gomel region in the context of the third wave of the COVID-19 pandemic

Tamara M. Sharshakova¹, Vladislav S. Volchek²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the opinion of the managers of healthcare organizations (HOs) of the Gomel region on the specifics of the functioning of outpatient and inpatient HOs in the region in the context of the third wave of COVID-19 spread, the impact of the current situation on the delivery of health care to the population.

Materials and methods. A survey of 96 managers of outpatient and inpatient HOs was conducted, the features of the work in the context of an increased COVID-19 incidence rate and associated difficulties were identified.

Results. The vast majority of the surveyed managers of outpatient HOs (77.3%) are convinced that the professional qualifications of medical personnel in their institutions fully meet the requirements for the work with COVID-19 patients, while this belief is shared by less than half (46.7%) of the managers of inpatient ones. However, with such a high assessment of the staffing, the managers of outpatient HOs are experiencing a real shortage of personnel: only 10.6% of them responded that they had not experienced difficulties with staffing during their work in the conditions of the COVID-19 pandemic, and 56.7% of the managers of inpatient HOs responded the same. This is probably why outpatient health care tier managers one and a half times more often noted a significant increase in the duration and intensity of the work of medical personnel during the pandemic than their colleagues from inpatient institutions (62.1 and 40%, respectively). But the opinion about the moral and psychological climate in teams practically coincides in both groups of the managers: deterioration in outpatient HOs was noted in 47% of cases, stability in inpatient ones - in 53.3% of cases. Also, in both the groups, the managers of HOs were satisfied with the normative documentation regulating the delivery of health care in the conditions of the COVID-19 pandemic (managers of outpatient HOs - 7.63 ± 1.35 points, managers of inpatient ones - 7.18 ± 1.92 out of maximum 10 points).

Conclusion. The fight against the coronavirus has become a serious test for the healthcare system of the Republic of Belarus. The performed survey has revealed problematic issues that arose in the course of the professional activities of the managers of inpatient and outpatient HOs. According to the respondents, during the COVID-19 pandemic, there was a significant increase in the duration and intensity of work. There were also difficulties related to carrying out the diagnostics, shortcomings in the interaction of medical personnel, etc.

Keywords: *inpatient healthcare organizations, outpatient healthcare organizations, coronavirus, pandemic, COVID-19*

Author contributions. Sharshakova T.M., Volchek V.S.: research concept and design, conducting the sociological survey, analyzing and discussing data, statistical data processing, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Sharshakova TM, Volchek VS. Features of the work of managers of outpatient and inpatient healthcare organizations in the Gomel region in the context of the third wave of the COVID-19 pandemic. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):106–113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-13>

Введение

Здоровье человека как социально-экономическая категория является важнейшим элементом национального богатства. Это задекларировано положениями международных законодательных документов, которыми Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) путем создания и реализации гибкой политики ориентирует страны на конкретные действия в ответ на новые вызовы и угрозы общественному здоровью. К последним следует отнести новую коронавирусную инфекцию COVID-19. В условиях пандемии важной теоретически и практиче-

ски ориентированной медико-социальной проблемой, которую должны решать государство и общество, является организация медицинской помощи в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения (ОЗ) [1, 2, 3].

В настоящее время в связи с широким распространением COVID-19 и необходимостью проведения противоэпидемических мероприятий медицинская наука должна интегрировать все усилия, чтобы, с одной стороны, разработать основу для борьбы на глобальном уровне с распространением инфекции, а с другой — на индивидуальном уровне способствовать повышению

адаптационного потенциала и иммунного ответа организма для защиты от COVID-19 [4, 5].

В целях совершенствования оказания плановой медицинской помощи населению в период подъема инфекции COVID-19 11 января 2022 г. был подписан приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 20, утвердивший рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19. На основании этого документа руководителям ОЗ совместно с заведующими структурных подразделений предписано организовать системную работу по информированию работников о рисках новой коронавирусной инфекции COVID-19, мерах индивидуальной профилактики, необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при появлении первых симптомов ОРВИ [6].

В Гомельской области, по данным переписи населения Республики Беларусь 2019 г., проживают 1 338 512 человек, городское население составляет 1 062 952 человек, сельское — 325 560 [7]. Соответственно, риск заболеть COVID-19 даже в условиях самоизоляции и ограниченного передвижения у городского населения достаточно высок. В связи с этим перед руководителями амбулаторных и стационарных ОЗ стоит важная задача по предотвращению распространения инфекции в стенах медицинских учреждений [8, 9, 10].

Цель исследования

Изучить мнение руководителей организаций здравоохранения Гомельской области о современном состоянии и особенностях оказания медицинской помощи населению в амбулаторных и стационарных учреждениях с учетом специфики работы в условиях распространения коронавирусной инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проанализированы результаты социологического опроса 96 руководителей ОЗ Гомельской области. В первую группу вошли руководители стационарных ОЗ ($n = 30$; мужчин — 19, женщин — 11), во вторую — руководители амбулаторных ОЗ ($n = 66$; мужчин — 22, женщин — 44). Средний возраст в первой группе составлял $44,9 \pm 9,63$ года, стаж работы — $21,34 \pm 9,7$ года, во второй группе — $40,5 \pm 10,48$ года и $15,31 \pm 10$ лет соответственно.

В первой группе 12 респондентов (40 %) работают в городских ОЗ, 12 (40 %) — в районных и 6 (20 %) — в областных, главными врачами являются 9 респондентов (30 %), 17 респондентов (56,7 %) — заместители главного врача, 4 (13,3 %) — заведующие филиалом. Во вто-

рой группе 44 респондента (66,7 %) работают в городских ОЗ, 19 (28,8 %) — в районных и 3 (4,5 %) — в областных, являются главными врачами 12 респондентов (18,2 %), 42 респондента (63,6 %) — заведующие отделениями, 12 (18,2 %) — заместители главного врача.

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство руководителей стационарных (63,3 %) и амбулаторных ОЗ (71,2 %) работало в ОЗ с частичным перепрофилированием для лечения пациентов с COVID-19. В стационарных ОЗ на момент опроса чаще всего проходили лечение более 300 пациентов одновременно (60 %), более чем треть руководителей амбулаторных ОЗ (36,4 %) отмечают значительное увеличение количества посещений поликлиники в период проведения опроса.

Большая часть респондентов из первой группы (63,3 %) работали в стационарных ОЗ с частичным перепрофилированием для лечения пациентов с COVID-19, 6 (20 %) респондентов — в полностью перепрофилированных ОЗ и 5 респондентов (16,7 %) ответили, что на момент опроса их ОЗ не занималась лечением пациентов с COVID-19. Ровно также и большинство респондентов второй группы (47 специалистов — 71,2 %) работали в амбулаторных ОЗ с частичным перепрофилированием для лечения пациентов с COVID-19, а 7 (10,6 %) респондентов хотя и работали в обычном режиме, однако принимали пациентов с COVID-19, 12 респондентов (18,2 %) утверждают, что на момент опроса их ОЗ не занималась лечением пациентов с COVID-19.

Среднее количество пациентов, проходящих лечение в стационарных ОЗ, распределилось следующим образом: более 300 — 60 %, 201–300 — 3,3 %, 101–200 — 20 %, не более 100 — 16,7 %. Более чем треть респондентов второй группы (24 специалиста — 36,4 %) отмечают значительное (не менее чем в 2 раза) увеличение количества посещений поликлиники в период проведения опроса, примерно столько же (23 респондента — 34,8 %) ответили, что не заметили никаких изменений, 18 респондентов (27,3 %) отмечают существенное (примерно в 2 раза) увеличение и лишь 1 респондент (1,5 %) утверждает, что произошло очень существенное (в несколько раз) увеличение количества посещений поликлиники.

Основные трудности, с которыми столкнулись руководители стационарных ОЗ при перепрофилировании стационара для приема пациентов с COVID-19: перевод общесоматических пациентов в другие стационары (30 %) и выписка общесоматических пациентов (16,7 %).

По мнению 46,7 % респондентов первой группы профессиональная квалификация их подчиненных полностью соответствует требованиям работы с пациентами с COVID-19, а 52,3 % — частично. Респонденты второй группы в 77,3 % случаев считают, что профессиональная квалификация их подчиненных полностью соответствует требованиям работы с пациентами с COVID-19, и лишь 22,7 % готовы признать, что частично.

Также по-разному оценивают респонденты первой и второй групп ситуацию с кадровым обеспечением. Так, более половины респондентов из первой группы (56,7 %) утверждают, что и при работе в условиях пандемии COVID-19 у них не возникало таких трудностей. Хотя нужно отметить, что и в этой группе значительное число респондентов — 43,3 % все-таки говорят о нехватке врачей, медицинских сестер и младшего медицинского персонала, объясняя это повышенным количеством случаев заболевания COVID-19 среди сотрудников и текущей нехваткой кадров, в том числе в связи с наступлением пенсионного

возраста медицинских работников. Для руководителей амбулаторных ОЗ кадровый вопрос, как оказалось, стоит весьма остро. Только 7 из них (10,6 %) утверждали об отсутствии трудностей с кадровым обеспечением для работы в условиях пандемии COVID-19, тогда как 53 респондента (80,3 %) отмечают нехватку и врачей, и медицинских сестер, и младшего медицинского персонала. При этом 42,4 % респондентов объясняли возникновение такой негативной ситуации теми же причинами, что и их коллеги из стационарных ОЗ: высокая заболеваемость медицинских работников коронавирусом и пенсионный возраст сотрудников.

Как видно на рисунке 1, только каждый пятый руководитель стационарных ОЗ не видит увеличения продолжительности или напряженности труда медицинских работников, остальные в целом согласны, что оно произошло, но оценивают увеличение продолжительности и напряженности по-разному: от существенного (40 % респондентов) и очень существенного (6,7 %) до несущественного (33,3 %).

В какой степени произошло увеличение продолжительности и напряженности труда медицинских работников?

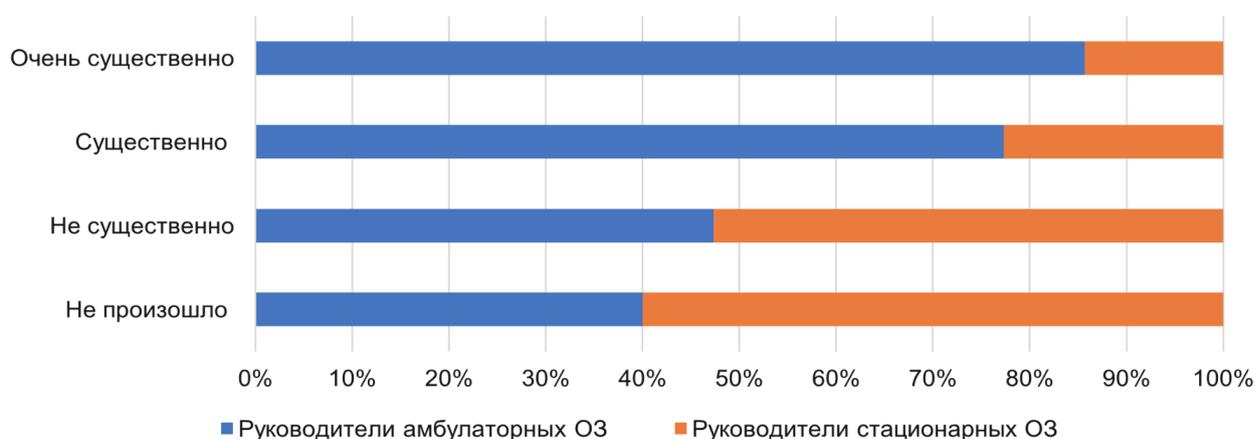


Рисунок 1. Сравнительная характеристика увеличения продолжительности и напряженности труда медицинских работников стационарных и амбулаторных ОЗ в период третьей волны пандемии COVID-19
Figure 1. Comparative characteristics of increased duration and intensity of the work of medical personnel in inpatient and outpatient HO during the third wave of the COVID-19 pandemic

Всего 6,1 % руководителей амбулаторных ОЗ считают, что в ситуации с распространением пандемии произошло увеличение продолжительности и напряженности труда медицинских работников, остальные, а это более 90 %, придерживаются противоположной точки зрения. Причем указывающих на существенное увеличение продолжительности и напряженности труда руководителей амбулаторных ОЗ в полтора раза,

а оценивающих как очень существенное — в три раза больше, чем их коллег из стационарных ОЗ.

Основными трудностями при организации лечения пациентов с COVID-19 респонденты обеих групп назвали сложности с зонированием площадей ОЗ. Кроме этого респонденты из стационарных ОЗ назвали недостаточно эффективное взаимодействие ОЗ с центрами гигиены и эпидемиологии (23,3 %), с приобретением до-

полнительного медицинского оборудования, необходимого для лечения пациентов с COVID-19 (16,7 %), а амбулаторного звена — недостаточное количество транспорта для обслуживания визитов на дом (16,7 %), слабую материально-техническую базу ОЗ и недостаточное количество средств индивидуальной защиты (24,2 %), а также трудности с доплатами к заработной плате (21,2 %). И лишь небольшое количество (6,7 % среди первой и 7,6 % среди второй группы) не отмечали трудностей при организации лечения пациентов с COVID-19.

Примерно одинаково — $7,63 \pm 1,35$ балла и $7,18 \pm 1,92$ балла из 10 оценили степень своей удовлетворенности нормативной документацией, регламентирующей оказание медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19 представители, соответственно, первой и второй группы.

Однозначно в своей работе руководители стационарных и амбулаторных ОЗ пользуются, прежде всего, приказами и инструкциями Минздрава Республики Беларусь (96,7 и 97 % соответственно), затем — главного управления здравоохранения Гомельского облисполкома (83,3 и 68,2 % соответственно). Научным публикациям по этой теме больше доверяют руководители амбулаторных ОЗ — 57,6 % против 43,3 % у их коллег из стационарных ОЗ. Они же в большей степени, чем руководители стационарных ОЗ, при лечении пациентов с COVID-19 полагаются на личный опыт (33,3 и 26,7 % соответственно).

Если говорить об изменении морально-психологического климата в коллективе в условиях пандемии COVID-19, то руководители стационарных ОЗ оценивают его более позитивно. Более половины из них — 53,3 % считают, что он не изменился, тогда как только 40,1 % респондентов второй группы согласны с таким мнением. А вот тех, кто убежден, что работа в условиях пандемии негативно сказалась на медицинских работниках, примерно одинаковое и довольно значительное количество: 46,7 % респондентов первой группы и 47 % — второй.

Что касается психоземotionalного статуса самих руководителей стационарных и амбулаторных ОЗ в период третьей волны пандемии COVID-19, то ее сравнительная характеристика представлена на рисунке 2. При ответе на вопросы респонденты выбирали один из вариантов ответов: 1 — никогда, 2 — очень редко, 3 — иногда, 4 — часто, 5 — очень часто, 6 — каждый день.

Вместе с оценкой ситуации у руководителей ОЗ уже выработался свой взгляд на то, как можно улучшить работу, чтобы повысить эффективность лечения пациентов с COVID-19 (рисунок 3).

И конечно, руководители ОЗ дали оценку финансированию в период пандемии. При этом

лишь более трети респондентов первой группы (36,6 %) утверждают, что финансирование их стационарных ОЗ увеличилось, среди руководителей амбулаторных ОЗ таковых еще меньше — 21,2 %, а 15,2 % респондентов даже утверждают, что финансирование сократилось. По 30 % представителей первой группы считают, что финансирование либо не изменилось, либо произошло перераспределение финансовых средств. Во второй группе такого единства не было: о перераспределении финансовых средств говорили 25,8 %, о том, что финансирование не изменилось — 37,9 %.

К этому следует добавить, что большая часть респондентов (63,3 % руководителей стационарных и 54,5 % — амбулаторных) утверждают, что объем оказания платных услуг в ОЗ уменьшился, а это также влияет на финансовую ситуацию в ОЗ.

Заключение

Сейчас уже можно сказать, что здравоохранение Беларуси, в том числе в Гомельском регионе, справилось с вызовами, которые возникли в результате широкого распространения коронавирусной инфекции. Конечно, еще будут проанализированы особенности работы в условиях пандемии, сделаны соответствующие выводы.

Но даже проведенный в период третьей волны инфекции COVID-19 опрос руководителей ОЗ показал, что особое внимание при организации работы во время чрезвычайных ситуаций, какой является пандемия коронавируса, необходимо уделять первичному звену здравоохранения — амбулаторным ОЗ. Это касается, в частности, вопросов кадрового и материально-технического обеспечения.

Впрочем, вопросов немало и в организации работы стационарных ОЗ. Были выявлены трудности с переводом пациентов, не болеющих COVID-19, в другие стационары, порой недостаточная профессиональная квалификация медицинского персонала для работы с ковидными пациентами. Согласны руководители обеих структур, что необходимо решать проблемы с увеличением продолжительности и напряженности работы персонала. Указывали они и на сложность с зонированием площадей.

Таким образом, анализ деятельности системы здравоохранения в современных условиях, осложненных пандемией коронавируса, даст возможность для оптимизации внедряемых в систему здравоохранения организационных мероприятий, направленных на улучшение медицинской помощи населению.

Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса руководителей стационарных и амбулаторных ОЗ



Рисунок 2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса руководителей стационарных и амбулаторных ОЗ в период третьей волны пандемии COVID-19
 Figure 2. Comparative characteristics of the psychoemotional status of the managers of inpatient and outpatient HOs during the third wave of the COVID-19 pandemic

Какие изменения необходимо внести в организацию работы медицинских работников для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19?

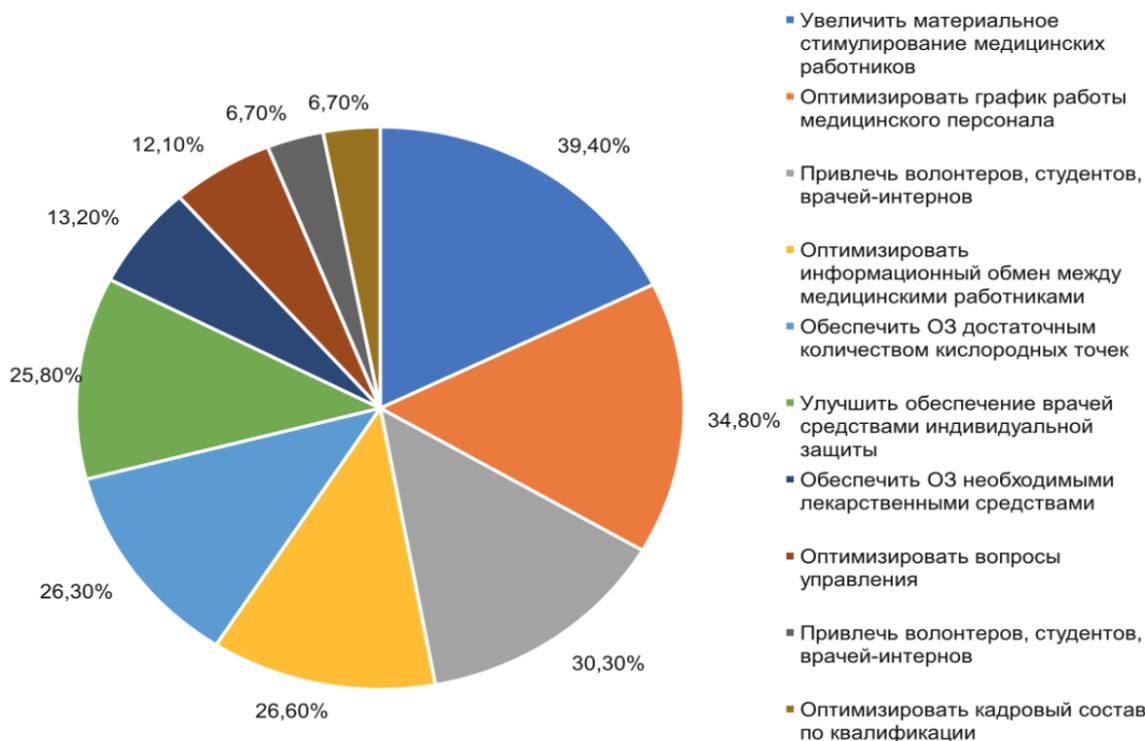


Рисунок 3. Распределение ответов руководителей стационарных и амбулаторных ОЗ в период третьей волны пандемии COVID-19 по вопросу изменений организации работы ОЗ для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19

Figure 3. Distribution of the responses of the managers of inpatient and outpatient HO during the third wave of the COVID-19 pandemic to the question about changes in the organization of the work of HO to improve the efficiency of treatment of COVID-19 patients

Список литературы

- Александрова ОА, Медведева ЕИ, Аликперова НВ, Крошнлнн СВ. Анализ профессиональной подготовки и востребованности среднего медицинского персонала в условиях современной политики здравоохранения. *Экономика и предпринимательство*. 2020;8(121):1148-1161. DOI: <https://doi.org/10.34925/EIP.2020.121.8.230>
- Тутельян ВА, Никитюк ДБ, Бурляева ЕА, Хотимченко СА, Батулин АК, Стародубова АВ, Камбаров АО, Шевелева СА, Жилинская НВ. COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения. *Вопросы питания*. 2020;89(3):6-13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>
- World Health Organization Department of Communications. Novel Coronavirus (2019-nCoV): strategic Preparedness and Response Plan. 2019. [дата обращения 2022 Май 2]. Режим доступа: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
- Иванов ДО, Чернова ТМ, Павлова ЕБ, Тимченко ВН., Баракина ЕВ. Коронавирусная инфекция. *Педиатр*. 2020;11(3):109-117. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED113109-117>
- Иванов ДО, Заболотский ДВ, Корячкин ВА, Алектандрович ЮС, Копылов ВВ. и др. Лечение детей, инфицированных COVID-19, в непрофильном стационаре. *Педиатр*. 2020;11(2): 5-14. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>
- Рекомендации (временные) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №20 от 11.01.2022. [дата обращения 2022 May 2]. Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7_%D0%9C%D0%97_2022_20.pdf
- Статистический бюллетень «Общая численность населения, численность населения по возрасту и полу, состоянию в браке, уровню образования, национальностям, языку, источникам средств к существованию по Республике Беларусь». [дата обращения 2022 May 2]. Режим доступа: <4D6963726F736F667420576F7264202D2021C1FEEBEBE5F2E5EDFC5FD0E5F1EFF3E1EBE8EAE05F32382E30382E32303230> (belstat.gov.by)
- Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2020 Mar 20;38(3):192-195. Chinese. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>
- Dyer C. Covid-19: 15 000 deregistered doctors are told, «Your NHS needs you». *BMJ*. 2020 Mar 20;368:m1152. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1152>
- Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2020;323(16):1549-1550. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4169>

References

- Alexandrova OA, Medvedeva EI, Alikperova NV, Kroshninn CV. Analysis of professional training and demand for nursing staff in the context of modern health care policy. *Economics and Entrepreneurship*. 2020;8(121):1148-1161. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.34925/EIP.2020.121.8.230>
- Tutel'yan VA, Nikityuk DB, Burlyaeva E A, Khotimchenko SA, Baturin AK, Starodubova AV, Kambarov AO, Sheveleva SA, Zhilinskaya H.B. COVID-19: new challenges for medical science and practical healthcare. *Nutrition Issues*. 2020;89(3):6-13. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10024>
- World Health Organization Department of Communications. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Strategic Preparedness and Response Plan. 2019; [date of access 2022 May 2]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/srp-04022020.pdf>
- Ivanov DO, Chernova TM, Pavlova EB, Timchenko VN, Barakina EV, et al. Coronavirus infection. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11 (3):109-117. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED113109-117>
- Ivanov DO, Zabolotsky DV, Koryachkin VA, Alekandrovich YuS, Kopylov VV, et al. Treatment of children infected with COVID-19 in a non-core hospital. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):5-14. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1125-14>
- Recommendations (interim) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 11, 2022 No. 20 [date of access 2022 May 2]. Available from: http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/law/%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D0%B7_%D0%9C%D0%97_2022_20.pdf (In Russ.).
- Statistical Bulletin «Total population, population by age and sex, marital status, education level, nationalities, language, sources of livelihood in the Republic of Belarus», [date of access 2022 May 2]. Available from: <4D6963726F736F667420576F7264202D2021C1FEEBEBE5F2E5EDFC5FD0E5F1EFF3E1EBE8EAE05F32382E30382E32303230> (belstat.gov.by) (In Russ.).
- Huang JZ, Han MF, Luo TD, Ren AK, Zhou XP. [Mental health survey of medical staff in a tertiary infectious disease hospital for COVID-19]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2020 Mar 20;38(3):192-195. Chinese.
DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>
- Clare D. Covid-19: 15,000 deregistered doctors are told, "Your NHS needs you". *British Medical Journal*. 2020; 368:m1152.
DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1152/>
- Hopman J, Allegranzi B, Mehtar S. Managing COVID-19 in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 2020;323(16):1549-1550.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4169>

Информация об авторах / Information about the authors

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Волчек Владислав Станиславович, врач-интерн хирург-онколог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>
e-mail: volvst@yandex.ru

Tamara M. Sharshakova, DMedSc, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care, Gomel State Medical University
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Vladislav S. Volchek, medical intern, surgical oncologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>
e-mail: volvst@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шаршакова Тамара Михайловна
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Tamara M. Sharshakova
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.04.2022
Поступила после рецензирования / Accepted 25.04.2022
Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Оперативное лечение и ранняя контролируемая мобилизация при застарелой травме сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти

А. В. Зенченко¹, Ю. М. Чернякова²

¹Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье представлен клинический случай оперативного лечения и ранней контролируемой мобилизации при изолированном застарелом повреждении сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти. Описаны приемы разрушения блокирующих спаек и контроля раздельного скольжения сухожилий сгибателей пальца. Отмечена безопасность ежедневной контролируемой мобилизации оперированного пальца.

Ключевые слова: сухожилие сгибателя пальца, реинсерция, блок сухожилия, реабилитация кисти

Вклад авторов. Зенченко А.В.: лечащий врач, сбор клинических данных, написание статьи; Чернякова Ю.М.: дизайн статьи, редактирование рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зенченко АВ, Чернякова ЮМ. Оперативное лечение и ранняя контролируемая мобилизация при застарелой травме сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):114–121. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-14>

Operative treatment and early controlled mobilization in chronic flexor digitorum profundus tendon injury

Aleksandr V. Zenchenko¹, Yulia M. Cherniakova²

¹Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The article presents a clinical case of operative treatment and early controlled mobilization in isolated chronic flexor digitorum profundus tendon injury. The work describes the techniques of blocking commissure destruction and control of finger flexor tendons separate sliding and notes the safety of daily controlled mobilization of the operated finger.

Keywords: flexor digitorum tendon, reinsertion, tendon blocking, palm rehabilitation

Author contributions. Zenchenko A.V.: attending doctor, clinical data collecting, manuscript writing; Cherniakova Yu.M.: article design, manuscript editing.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zenchenko AV, Cherniakova YuM. Operative treatment and early controlled mobilization in chronic flexor digitorum profundus tendon injury. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):114–121. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-14>

Введение

Одной из нерешенных проблем кистевой хирургии является рубцовое блокирование и тенногенные контрактуры после реконструкции сухожилий сгибателей в узких костно-фиброзных каналах пальцев кисти [1, 2]. Среди способов профилактики спаек наиболее эффективными и

доступными являются движения, начатые с первых дней после операции, приводящие к перемещению тканей пальца и сухожилий относительно друг друга, в результате чего рвутся рыхлые спайки и формируются скользящие поверхности сухожилий и стенки канала [3]. Однако такая возможность существует только при достаточно

прочном шве, позволяющем без риска разрыва преодолевать сопротивление, вызванное болью, отеком тканей и адгезиями в канале, а также при согласии пациента неукоснительно выполнять все лечебные мероприятия.

Современные протоколы послеоперационной реабилитации позволяют создавать индивидуальный оптимальный режим реабилитации в каждом конкретном случае. При этом определяющими реабилитацию условиями являются особенности первичного повреждения, вид и объем оперативного вмешательства, фаза сращения сухожилия, а также индивидуальные особенности пациента [4, 5, 6].

За рубежом ведущая роль в осуществлении протоколов реабилитации как в стационаре, так и в амбулаторных условиях принадлежит кистевому терапевту. К сожалению, в отечественном здравоохранении отсутствуют специалисты-реабилитологи и физиотерапевты со знанием анатомии и биомеханики кисти, техники операций, биологии сращения сухожилий и т. д. Наряду с этим, практика повторных оперативных вмешательств показывает, что стандартная реабилитация, проводимая после выписки из стационаров, зачастую неэффективна или приводит к разрывам сухожилий [7, 8]. В сложившейся ситуации наиболее компетентным в ведении пациента специалистом остается оперировавший хирург, а наиболее продуктивным в восстановлении функции кисти и реабилитации пациента становится ближайший послеоперационный период.

Цель работы

На клиническом примере продемонстрировать ведение пациента с застарелым изолированным повреждением сухожилия глубокого сгибателя пальца кисти и возможность сохранения во время операции сухожилия поверхностного сгибателя пальца, а также представить приемы разрушения блокирующих спаек и контроля раздельного скольжения сухожилий сгибателей пальца в процессе реабилитации.

Случай из клинической практики

Пациентка С., 27 лет, поступила в травматолого-ортопедическое отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» с диагнозом «Застарелое повреждение сухожилия глубокого сгибателя пятого пальца правой кисти».

Из анамнеза установлено, что травма пальца произошла 7 недель назад в быту в результате ранения ножом. Пациентка в экстренном порядке обратилась за медицинской помощью по месту жительства, была осмотрена хирургом, выполнен туалет раны. В дальнейшем, согласно

рекомендациям врача, пациентка приходила на перевязки и занималась «разработкой» пальца. В течение всего периода после травмы она отмечала отсутствие полного сгибания пальца и ощущение боли на ладонной поверхности кисти. Из-за указанных жалоб пациентка была направлена на консультацию в консультативную поликлинику Гомельской областной клинической больницы, а затем в стационар для оперативного лечения.

При осмотре на сгибательной поверхности пятого пальца правой кисти в области проксимального межфалангового сустава по ходу кожной складки виден бледно-розовый рубец длиной 5 мм. При попытке активного сгибания движения в дистальном межфаланговом суставе (ДМФС) отсутствуют, в проксимальном межфаланговом суставе (ПМФС) — 20°, в пястно-фаланговом суставе (ПФС) — около 45° (рисунки 1 а). При фиксации основной фаланги сгибание в ПМФС — 20°, в ДМФС — отсутствует.

На основании анамнеза, жалоб пациентки и данных клинического осмотра заподозрено повреждение сухожилий обоих сгибателей пятого пальца правой кисти.

В беседе с пациенткой ей разъяснен предварительный диагноз, обсуждены возможные варианты хирургического восстановления сухожилий в зависимости от интраоперационных находок, дана информация о послеоперационном лечении и необходимости явки в стационар на контрольные осмотры. В процессе беседы отмечена мотивация пациентки на восстановление функции кисти, получено информированное согласие на операцию.

Операция ревизии и реинсерции глубокого сгибателя пятого пальца выполнена под общей анестезией с обескровливанием отжимным жгутом и пневматической манжетой. Из доступа по Брунеру на пятом пальце обнаружен дистальный конец сухожилия глубокого сгибателя в виде культи длиной 7 мм, выявлены неповрежденные ножки сухожилия поверхностного сгибателя, сократившаяся связка А4 и облитерированный канал на этом уровне. Связка А4 косо рассечена, рубцы, заполняющие канал, иссечены, кольцевидная связка А5 рассечена поперек волокон. Для извлечения проксимального конца сухожилия по дистальной ладонной складке сделан второй разрез длиной 2 см. При поиске в этой ране глубокий сгибатель не найден. Следующий разрез длиной 2 см сделан на ладонной поверхности кисти вдоль внутреннего края гипотенара, дистальнее места выхода сухожилий сгибателей из карпального канала. Проксимальный конец глубокого сгибателя, развернутый на 180° и лежащий в виде петли, обнаружен только на этом уровне. Последний мобилизован, прошит по Кью-

нео полиэстеровой нитью калибра 2/0 и проведен в разбуживанный костно-фиброзный канал и между ножками сухожилия поверхностного сгибателя. При приближении к ногтевой фаланге отмечено умеренное натяжение сухожилия, принято решение выполнить его реинсерцию. Для визуализации и подготовки места реинсерции 1/2 часть волокон культи сухожилия была отсечена от места инсерции в проксимальной его части. Из точки инсерции под культей сухожилия в сагиттальной плоскости через кость сделан канал, выходящий на тыльную поверхность ногтевой фаланги, проксимальнее зоны роста ногтевой пластинки. Нити шва выведены через канал, разведены и многоцветной хирургической иглой проведены из точки выхода по боковым поверхностям кости ногтевой фаланги к месту реинсерции. Далее в поперечном направлении нитями прошиты боковые участки проксимального конца сухожилия и нити связаны между собой. Культи сухожилия уложена над местом реинсерции и узловыми швами подшита к проксимальному концу глубокого сгибателя. Связка А4 восстановлена с удлинением, раны кисти ушиты послойно узловыми швами. Палец на сутки фиксирован в легком сгибании мягкой повязкой в виде боксерской перчатки.

После операции пациентка получала обезболивание и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства в течение 5 дней, антибиотикопрофилактику в первые сутки. Через сутки после операции на оперированный палец, кисть и предплечье наложена тыльная лонгета с флексией запястья 30°, ПФС — 60° и фиксацией межфаланговых суставов (МФС) в положении разгибания.

Первую и последующие перевязки выполняли под контролем оперировавшего врача. Двигательная реабилитация была начата через сутки после операции и проводилась ежедневно во время перевязок в течение 10–15 минут. Во время первой перевязки пациентке была разъяснена суть проведенной операции, особенности восстановления сухожилия и функции кисти в

ее случае, необходимость ранней мобилизации для разрушения спаек. Затем врачом последовательно выполнены несколько пассивных качательных движений в кистевом суставе, ПФС и МФС. Состоятельность сгибательного аппарата продемонстрирована сохранением естественного положения пальца и положением 10° сгибания ДМФС при расслаблении кисти. По окончании процедуры палец фиксирован лонгетой до следующей перевязки. На этом этапе лечения участие пациентки состояло в понимании и исполнении ряда болезненных процедур, а также во взаимодействии с медперсоналом и соблюдении рекомендаций лечащего врача.

Во время второй перевязки на фоне умеренного отека пальца и ладони врачом выполнено бережное последовательное постепенное пассивное разгибание всех суставов, начиная с кистевого, с натяжением сухожилий пятого пальца. При этом во время разгибания ДМФС после некоторого сопротивления на уровне средней фаланги был ощутим и слышен мягкий щелчок, после чего сустав полностью разогнулся. Затем пациентка несколько раз сама совершила легкое активное сгибание и разгибание пальцев, а также сгибание при фиксированной основной фаланге. Во время упражнений отмечено активное сгибание ногтевой фаланги и показана состоятельность трансоссального шва.

В последующие дни после снятия лонгеты пациентку просили самостоятельно выполнить умеренное активное сгибание и разгибание пальцев кисти (рисунок 1 *b* и *c*), после чего врач проводил пассивное разгибание кистевого сустава и ПФС, а также бережную редрессацию обоих МФС при согнутом запястье. Ежедневно в течение всего периода стационарного лечения во время дозированной нагрузки и редрессации врачом ощущалось разрушение блокирующих спаек и рубцов в виде мягких щелчков, после чего пациентка могла самостоятельно активно сгибать и разгибать палец с большей амплитудой движений и демонстрировала раздельное скольжение сухожилий сгибателей.



Рисунок 1. Движения в суставах пятого пальца:

a — сгибание до операции; *b* — активное сгибание на 5-й день; *c* — активное разгибание на 5-й день после операции

Figure 1. Movements in the fifth finger joints:

a — flexion before the operation; *b* — active flexion on day 5 after the operation; *c* — active extension on day 5 after the operation

С 12-го по 14-й день в отсутствие отека во время редрессации щелчка не было и полное пассивное разгибание ногтевой фаланги через боль не выполнялось. Раны кисти зажили первично, швы были сняты на 14-й день, после чего на кисть наложена новая тыльная лонгета с экстензией запястья 30° , сгибанием ПФС — 60° и разгибанием МФС таким образом, чтобы в повязке пациентка могла совершать активное сгибание МФС с амплитудой до 15° . При выписке из стационара пациентке даны устно и указаны в эпикризе подробные рекомендации по дальней-

шему амбулаторному наблюдению, продлена иммобилизация и назначен контрольный осмотр лечащим врачом через 2 недели.

Во время контрольного осмотра через 4 недели после операции (2 недели после выписки из стационара) лонгета с кисти окончательно снята. Сразу после этого пациентка показала удовлетворительный объем движений (рисунок 2). Пациентке разъяснены дальнейшие действия, показаны приемы и упражнения для самостоятельных занятий.



Рисунок 2. Движения через 4 недели после операции:
 а — активное сгибание в ПФС и ПМФС; б — активное сгибание в ДМФС; с — активное разгибание
 Figure 2. Movements 4 weeks after the operation:
 а — active flexion in MCP and PIP joints; б — active flexion in DIP joint; с — active extension

Во время очередного осмотра через 2,5 месяца после операции пациентке рекомендовано приступить к своей работе. Во время последнего осмотра через 3,5 месяца после операции при

проверке движений отмечено полное активное сгибание во всех суставах пятого пальца правой кисти и дефицит разгибания ногтевой и средней фаланг по 5° (рисунок 3).

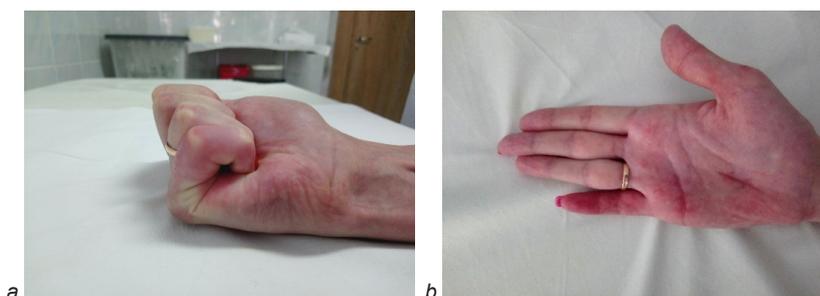


Рисунок 3. Активные движения через 3,5 месяца после операции:
 а — сгибание; б — разгибание
 Figure 3. Active movements 3.5 month after the operation:
 а — flexion; б — extension

Результаты и обсуждение

В статье представлен редко встречающийся случай, о чем свидетельствуют данные медицинской литературы. Так, травмы кисти составляют 25,4–28,4 % от общего числа всех повреждений [9]. При этом среди всех травм кисти открытые травмы составляют от 16,8 до 50 % [10], а частота повреждений сухожилий при ранах кисти ва-

рирует от 1,9 до 2,8 % [11, 12]. Таким образом, ранения сухожилий (без уточнения локализации, зоны, пальца) в структуре всех травм будут составлять 0,095–0,14 %, а их застарелые случаи в первой зоне, подобные описанному, — еще реже.

Позднее оперативное вмешательство на сухожилии глубокого сгибателя при интактном сухожилии поверхностного сгибателя является

предметом дискуссии в кистевой хирургии [13]. Его нецелесообразность обосновывается изначальным незначительным нарушением функции пальца, а также вероятностью того, что реинсерция, вторичный шов или пластика сухожилия из-за неизбежного рубцового процесса не дадут ожидаемого результата. В отсутствие активного сгибания ногтевой фаланги хирурги предлагают улучшать схват с помощью тенодеза или артрореза ДМФС.

В представленном клиническом случае реинсерция была предпринята в связи с наличи-

ем короткого дистального фрагмента сухожилия глубокого сгибателя, умеренным натяжением сухожилия после его фиксации к ногтевой фаланге, облитерацией костно-фиброзного канала на небольшом протяжении, полным объемом пассивных движений в ДМФС, а также в связи с мотивацией пациентки на полноценное восстановление функции.

Изменения объема активных движений в суставах оперированного пальца в процессе лечения пациентки представлены в таблице 1.

Таблица 1. Объем активных движений в суставах оперированного пальца в контрольные сроки наблюдения

Table 1. Range of active movements in the operated finger joints during the follow-up period

Срок наблюдения	Исследуемый сустав и активные движения в градусах						Полный объем активных движений в градусах
	ПМФС			ДМФС			
	сгибание	дефицит разгибания	объем	сгибание	дефицит разгибания	объем	
До операции	20	0	20	0	0	0	20
5-е сутки	80	0	80	40	10	30	110
14-е сутки	90	0	90	40	5	35	125
4 недели	80	15	65	35	10	25	90
2,5 месяца	90	10	80	80	5	75	155
3,5 месяца	90	5	85	85	5	80	165

Примечание. Данные в таблице приведены согласно 0-проходящему методу, где полное разгибание сустава пальца соответствует 0°

Снижение полного объема активных движений в ПМФС и ДМФС пятого пальца правой кисти у пациентки С., отмеченное на 4-й неделе после операции, можно объяснить иммобилизацией пальца лонгетой в течение еще 2 недель с момента выписки из стационара и отсутствием ежедневной контролируемой мобилизации.

Для наглядности полный объем активных движений в суставах пальца, рассчитанный в градусах, можно представить в виде показателя

качества функции, рассчитанной в процентах от нормального объема движений по формуле:

$$\frac{(\text{сгибание ПМФС} + \text{сгибание ДМФС}) - (\text{дефицит разгибания})}{175^\circ} \times 100 = \% \text{ объема нормальных движений [14].}$$

Результаты расчетов оценены нами согласно наиболее надежному методу оценки J. W. Strickland [14] и в соответствии с данными таблицы 2 [15, 16].

Таблица 2. Классификация J. W. Strickland и S. V. Glogovac результатов шва сухожилий сгибателей [16]

Table 2. Strickland J. W. and Glogovac S. V. classification of the results of flexor tendon repair [16]

Результат лечения	Полный объем активных движений в градусах	Процент от нормального объема движений в ПМФС и ДМФС
Отлично	> 149	85–100
Хорошо	125–149	70–84
Удовлетворительно	90–124	50–69
Плохо	< 90	< 50

В соответствии с критериями, указанными в таблице 2, качество функции пальца в случае наблюдаемой пациентки до операции составляло 11,4 % объема нормальных движений, через 5 суток — 62,8 %, на 14-е сутки — 71,4 %, через 4 недели — 51,4 %, через 2,5 месяца — 88,5 % и через 3,5 месяца — 94,2 %. Таким образом, до операции функция пальца оценена как «плохая», в период после операции до окончания иммобилизации варьировала от «хорошей» на 14-е сутки до «удовлетворительной» — на 4-й неделе. Через 2,5 и 3,5 месяца с момента операции функция оценена как «отличная». Однако подобная оценка функции пальца в ближайший послеоперационный период только по объему движений ненадежна, так как не является свидетельством сращения сухожилия и не дает повода для начала полной нагрузки на кисть. При этом наличие активных движений и постепенное улучшение функции свидетельствует о перемещении сухожилий в костно-фиброзном канале и незначительном объеме блокирующих спаек.

Следует отметить, что ранняя нагрузка после шва сухожилия несет в себе угрозу разрыва соединения. Отчасти это связано с закономерностями и тремя фазами заживления сухожилий [4, 14]. Известно, что прочность зоны шва ослабевает из-за воспаления в первые 2 недели после операции, а затем со 2-й по 6-ю неделю в фазу репарации постепенно возрастает [4, 17]. Поэтому в первые 3 недели прочность сухожильного шва обеспечивается только прочностью нитей и способом шва. Несмотря на это, даже небольшая экскурсия сухожилий в канале с первых дней после операции и двигательный стресс способствуют уменьшению спаечного процесса и стимулируют внутреннюю регенерацию сухожилия [18, 19]. Сращивание сухожилия завершается к 112-м суткам [20, 21], после чего активная реабилитация пациента становится более безопасной. В случае же использования протокола иммобилизации в процессе регенерации преобладает внешний механизм, в результате чего формируются спайки и возникают теногенные контрактуры. Несмотря на то, что движения, начатые спустя 3 недели после операции, постепенно ведут к уменьшению спаек, восстановление функции может продолжаться до 1 года [4]. При этом нетрудоспособность пациентов заканчивается значительно раньше, чем восстанавливается функция кисти.

В представленном клиническом случае безопасность ранних движений была обеспечена ежедневным контролем реабилитации лечащим врачом, а также достаточно прочным погружным трансоссальным швом, который в отличие от классического трансоссального шва Беннеля

[22] имел три точки фиксации и самозатягивающийся узел.

Ежедневная бережная редрессация пальца руками хирурга с созданием допустимой нагрузки, не превышающей 1,5 кг, позволила соблюсти грань между безопасными движениями и возможным отрывом сухожилия [17]. В ходе редрессации производились разноамплитудные движения, вызывающие дифференцированное перемещение сухожилий в канале. Эти движения способствовали разрушению спаек как в самом канале, так и между поверхностным и глубоким сгибателями. Врач последовательно разгибал кистевой сустав, затем ПФС, после чего делал редрессацию ПМФС и ДМФС до ощущения щелчка, свидетельствующего о разрыве блокирующих спаек. Щелчок всегда возникал во второй зоне — в наиболее узком участке под восстановленной связкой А4 и в месте выхода глубокого сгибателя из-под ножек сухожилия поверхностного сгибателя. После редрессации пациентка могла самостоятельно совершать высокоамплитудное активное разгибание и сгибание пальца. Раздельное скольжение сухожилий в костно-фиброзном канале создавали путем выполнения упражнений «открытая ладонь», «крючковидный кулак» (сгибание пальцев за счет глубоких сгибателей), «прямой кулак» (сгибание пальцев за счет поверхностных сгибателей) и «полный кулак» (работают оба сгибателя), как это представлено в работе [6]. В течение всего периода стационарного лечения показателем состоятельности и функционирования восстановленного сухожилия являлось активное сгибание ДМФС при фиксированной средней фаланге пальца. Несмотря на отсутствие полного объема движений, достижения его от пациентки не требовали, поскольку производимый объем движений, соответствующий удовлетворительной оценке, согласно [3], был достаточным для формирования скользящего аппарата пальца.

Двухнедельная иммобилизация после выписки была предпринята для предотвращения возможных активных действий со стороны медработников амбулаторного звена по реабилитации кисти. Повязка позволяла совершать только качательные движения оперированным пальцем. В этот период образование спаек шло менее интенсивно. После снятия повязки объем движений был равен таковому при выписке. Однако за время иммобилизации прочность реинсерции уже достигла уровня, когда можно проводить активную реабилитацию без риска разрыва сухожилия.

Субъективная оценка состояния руки самой пациенткой по опроснику DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure, где

0 баллов — отсутствие неспособностей, 100 — чрезмерная неспособность) [23] до операции составляла 27 баллов, а через 2,5 месяца после операции была 0 баллов. Пациентка с восстановленной функцией пальца вернулась к труду через 2,5 месяца после операции. В результате проведенного лечения спустя 3,5 месяца после операции достигнут отличный функциональный результат.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует хирургическое вмешательство и результат лечения пациентки с застарелым изолированным повреждением сухожилия глубокого сгибателя пятого пальца кисти. В отличие от традиционно выполняемых в таких случаях операций реконструкции сухожилия глубокого сгибателя или фиксации ногтевой фаланги в функционально выгодном положе-

нии в ходе нашей операции выполнена реинсерция сухожилия глубокого сгибателя пальца с сохранением сухожилия поверхностного сгибателя. В отличие от традиционной реинсерции классическим трансоссальным швом Беннеля глубокий сгибатель был фиксирован к ногтевой фаланге погружным трансоссальным швом с тремя точками фиксации и самозатягивающимся узлом.

Ведение пациентки проводилось одним специалистом — оперировавшим врачом, взявшим на себя функцию «кистевого терапевта». Контроль раздельного скольжения сухожилий и бережная реддрессация межфаланговых суставов, проводившиеся в ближайшем послеоперационном периоде, позволили избежать рубцового блокирования сухожилий и за 3,5 месяца восстановить движения в оперированном пальце кисти.

Список литературы

1. Ломая МП, Шихзагиров ЗТ. Причины формирования теногенных сгибательных контрактур пальцев кисти и их устранение с помощью тенолиза (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России*. 2005;1(34):60-67.
2. Зенченко АВ, Чернякова ЮМ. Нерешенные вопросы хирургического восстановления сухожилий сгибателей пальцев кисти. *Медицинские новости*. 2018;(7):7-13.
3. Strickland JW. Biologic rationale, clinical application, and results of early motion following flexor tendon repair. *J Hand Ther*. 1989;(2):71-83. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(89\)80045-6](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(89)80045-6)
4. Зенченко АВ, Чернякова ЮМ. Биология сращения, изменения биомеханики и реабилитация после шва сухожилий сгибателей пальцев кисти. *Медицинские новости*. 2020;(10):13-19.
5. Yousef J, Anthony S. Flexor Tendon Injuries. Ch. 3. In: Salgado AA, editor. *Essentials of Hand Surgery*. IntechOpen; 2018. p. 21-37. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/essentials-of-hand-surgery/flexor-tendon-injuries>
6. Овсянникова АД. Реабилитация и тактика ведения пациентов после хирургического восстановления сухожилий сгибателей пальцев кисти. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018;2(65):62-73.
7. Harris SB, Harris D, Foster AJ, Elliot D. The aetiology of acute rupture of flexor tendon repairs in zones 1 and 2 of the fingers during early mobilization. *J Hand Surg*. 1999;(24B):275-280. DOI: <https://doi.org/10.1054/jhsb.1998.0212>
8. Dy CJ, Daluiski A, Do HT, Hernandez-Soria A, Marx R, Lyman S. The epidemiology of reoperation after flexor tendon repair. *J Hand Surg Am*. 2012;37(5):919-924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.02.003>
9. Матвеев РП, Петрушин АЛ. Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти. *Травматология и ортопедия России*. 2011;17(2):191-198.
10. Клинические рекомендации ассоциации травматологов-ортопедов России «Открытая рана запястья и кисти». АТОР; 2021. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 март 03]. Режим доступа: <https://ator.ru/recommendations>
11. Золотов АС, Зеленин ВН, Сорокиев ВА. Хирургическое лечение повреждений сухожилий сгибателей пальцев кисти. Иркутск: СО РАМН; 2006.
12. Усольцева ЕВ, Машкара КИ. Хирургия заболеваний и повреждений кисти. Ленинград: Медицина; 1986.
13. Boyer MI, Strickland JW, Engles DR, Sachar K, Leversedge FJ. Flexor Tendon Repair and rehabilitation. *J Bone Joint Surg*. 2002;84-A(9):1683-1706. [date of access 2021 July 20]. Available from: https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/957
14. Seiler JG. Flexor tendon repair. *J Am Soc Surg Hand*. 2001;1(3):177-191. DOI: <https://doi.org/10.1053/jssh.2001.26283>
15. Walaszek I, Żyluk A, Piotuch B. Early results of flexor tendon repair in zone II with modified, four-strand Strickland technique. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2008;80(12):645-652.
16. Strickland JW, Glogovac SV. Digital function following flexor tendon repair in zone II. A comparison of immobilization and controlled passive motion techniques. *J Hand Surg*. 1980;(5):537-43. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(80\)80101-8](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(80)80101-8)
17. Strickland JW. Flexor Tendon Injuries: I. Foundation of Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995;(3):44-54. DOI: <https://doi.org/10.5435/00124635-199501000-00006>
18. Gelberman RH, Vandeberg JS, Lundborg GN, Akesson WH. Flexor tendon healing and restoration of the gliding surface. An ultrastructural study in dogs. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;(65A):70-80.
19. Gelberman R, An K-N, Banes A, Goldberg V. Tendon. Ch. 1. In: Woo SL, Buckwalter JA, editors. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissue*. Park Ridge, Ill; 1988. p. 1-40.
20. Байтингер ВФ. Клиническая анатомия «ничейной зоны» (по man's land). *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2010;11(2):18-26.
21. Strickland JW. Flexor tendon injuries. Part 1. Anatomy, physiology, biomechanics, healing, and adhesion formation around a repaired tendon. *Orthop Rev*. 1986(15):632-645.
22. Краснов АФ, Аршин ВМ, Аршин ВВ. Травматология. Справочник. Ростов-на-Дону: Феникс; 1998.
23. Микрохирургия кисти. Субъективная оценка функции верхней конечности. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2021 июль 16]. Режим доступа: <https://www.sites.google.com/site/71microsurgery/vopros-vracu/dash>

References

- Lomaya MP, Shihzagirov ZT. Causes of fingers tenogenous flexion contractures formation and their elimination by means of tenolysis (Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2005;1(34):60-67. (In Russ.).
- Zenchenko AV, Cherniakova YuM. Unsolved questions of the hand fingers flexor tendons surgery restore. *Medical news*. 2018;(7):7-13. (In Russ.).
- Strickland JW. Biologic rationale, clinical application, and results of early motion following flexor tendon repair. *J Hand Ther*. 1989;(2):71-83.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0894-1130\(89\)80045-6](https://doi.org/10.1016/S0894-1130(89)80045-6)
- Zenchenko AV, Cherniakova YuM. Biology of healing, changes of biomechanics and rehabilitation after finger flexor tendons suturing. *Medical news*. 2020;(10):13-19. (In Russ.).
- Yousef J, Anthony S. Flexor Tendon Injuries. Ch. 3. In: Salgado AA, editor. *Essentials of Hand Surgery*. IntechOpen; 2018. p. 21-37. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.intechopen.com/books/essentials-of-hand-surgery/flexor-tendon-injuries>
- Ovsyannikova AD. Rehabilitation and postoperative management after flexor tendon repair. *Questions of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2018;2(65):62-73. (In Russ.).
- Harris SB, Harris D, Foster AJ, Elliot D. The aetiology of acute rupture of flexor tendon repairs in zones 1 and 2 of the fingers during early mobilization. *J Hand Surg*. 1999;(24B):275-280.
DOI: <https://doi.org/10.1054/jhsb.1998.0212>
- Dy CJ, Daluiski A, Do HT, Hernandez-Soria A, Marx R, Lyman S. The epidemiology of reoperation after flexor tendon repair. *J Hand Surg Am*. 2012;37(5):919-924.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2012.02.003>
- Matveev RP, Petrushin AL. Issues of classification and terminology of open injuries of the hand. Вопросы классификации и терминологии открытых повреждений кисти. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2011;17(2):191-198. (In Russ.).
- Clinical recommendations of the association of traumatologists and orthopedists of Russia «Open wound of the wrist and hand». ATOR; 2021. [Electronic resource]. [date of access 2022 March 02]. Available from: <https://ator.su/recommendations> (In Russ.).
- Zolotov AS, Zelenin VN, Sorokovikov VA. Surgical treatment of injuries of the flexor tendons of the fingers. Irkutsk: SO RAMN, 2006. (In Russ.).
- Usoltseva EV, Mashkara KI. Surgery of diseases and injuries of the hand. Leningrad: Medicine, 1986. (In Russ.).
- Boyer MI, Strickland JW, Engles DR, Sachar K, Leversedge FJ. Flexor Tendon Repair and rehabilitation. *J Bone Joint Surg*. 2002;84-A(9):1683-1706. [date of access 2021 July 20]. Available from: https://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/957
- Seiler JG. Flexor tendon repair. *J Am Soc Surg Hand*. 2001;1(3):177-191. DOI: <https://doi.org/10.1053/jssh.2001.26283>
- Walaszek I, Żyluk A, Piotuch B. Early results of flexor tendon repair in zone II with modified, four-strand Strickland technique. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2008;80(12):645-652.
- Strickland JW, Glogovac SV. Digital function following flexor tendon repair in zone II. A comparison of immobilization and controlled passive motion techniques. *J Hand Surg*. 1980;(5):537-43.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(80\)80101-8](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(80)80101-8)
- Strickland JW. Flexor Tendon Injuries: I. Foundation of Treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 1995;(3):44-54.
DOI: <https://doi.org/10.5435/00124635-199501000-00006>
- Gelberman RH, Vandeberg JS, Lundborg GN, Akeson WH. Flexor tendon healing and restoration of the gliding surface. An ultrastructural study in dogs. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;(65A):70-80.
- Gelberman R, An K-N, Banes A, Goldberg V. Tendon. Ch. 1. In: Woo SL, Buckwalter JA, editors. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissue*. Park Ridge, Ill; 1988. p. 1-40.
- Baytinger VF. Clinical anatomy of «no man's land». *Questions of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2010;11(2):18-26. (In Russ.).
- Strickland JW. Flexor tendon injuries. Part 1. Anatomy, physiology, biomechanics, healing, and adhesion formation around a repaired tendon. *Orthop Rev*. 1986;(15):632-645.
- Krasnov AF, Arshin VM, Arshin VV. *Traumatology. Directory*. Rostov-on-Don: Phoenix; 1998. (In Russ.).
- Hand microsurgery. Subjective assessment of upper limb function. [Electronic resource]. [date of access 2021 July 16]. Available from: <https://www.sites.google.com/site/71microsurgery/vopros-vracu/dash>

Информация об авторах / Information about the authors

Зенченко Александр Викторович, врач травматолог-ортопед, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7008-1833>

e-mail: vikalz@mail.ru

Чернякова Юлия Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-1781>

e-mail: ychernyakova72@mail.ru

Alexandr V. Zenchenko, orthopedic surgeon, Gomel Regional Clinical Hospital

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7008-1833>

e-mail: vikalz@mail.ru

Yulia M. Cherniakova, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7691-1781>

e-mail: ychernyakova72@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Чернякова Юлия Михайловна

e-mail: ychernyakova72@mail.ru

Yulia M. Cherniakova

e-mail: ychernyakova72@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.09.2021

Поступила после рецензирования / Accepted 17.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Тотальное повреждение пищевода и трахеи

А. Н. Игнатюк, А. С. Карпицкий

Брестская областная клиническая больница, г. Брест, Беларусь

Резюме

В статье представлено клиническое наблюдение тотального повреждения пищевода и кардиального отдела желудка с тотальным повреждением мембранозной части трахеи. Представляет интерес механизм травмы, возникшей при извлечении назогастрального зонда. Достигнут хороший результат лечения.

Ключевые слова: *тотальное повреждение пищевода, тотальное повреждение мембранозной части трахеи, оперативное лечение*

Вклад авторов. Игнатюк А.Н.: сбор материала, разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ полученных данных, редактирование; Карпицкий А.С.: редактирование, 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: *Игнатюк АН, Карпицкий АС. Тотальное повреждение пищевода и трахеи. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):122–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-15>*

Total esophageal and tracheal injury

Aliaksandr N. Ihnatsiuk, Aliaksandr S. Karpitski

Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

Abstract

The article presents a clinical observation of total injury to the esophagus and cardiac orifice of the stomach with overall damage to the membranous part of the trachea. Of interest is the mechanism of a trauma which occurred during the extraction of a nasogastric tube. A good treatment result has been achieved.

Keywords: *total esophageal injury, overall damage to the membranous part of the trachea, operative treatment*

Author contributions. Ihnatsiuk A.N.: collection of material, development of the concept and design of the study, review of publications, analysis of the data obtained, editing; Karpitski A.S.: editing, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Ihnatsiuk AN, Karpitski AS. Total esophageal and tracheal injury. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):122–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-15>*

Введение

Повреждения пищевода характеризуются разнообразием клинических проявлений, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к позднему оказанию помощи [1, 2]. На современном этапе частота осложнений составляет 53,5 %, а смертность от повреждений пищевода — в среднем 19 % [3]. Одной из лечебных манипуляций в процессе лечения перфораций пищевода является постановка назогастрального зонда (НГЗ). Стандартная и, как правило, безопасная процедура, выполняемая в больницах с целью введения жидкости либо декомпрессии

из желудка, изредка сопровождается осложнениями в виде травматизации слизистой пищевода или желудка при постановке либо неправильном расположении зонда в их просвете [4–6]. Наиболее часто описания одномоментного повреждения пищевода и трахеи можно встретить в статьях об огнестрельных и ножевых ранениях [7–10], когда такие повреждения связаны с постановкой трахеостомы или интубацией трахеи, а также о повреждениях инородными телами либо об их извлечении, что нередко приводит к пищеводно-трахеальным свищам [11–14]. Проведение жесткой бронхоскопии при стенозах

трахеи также дополняет перечень ятрогенных перфораций при оказании медицинской помощи [15]. Зачастую перфорации располагаются в месте локализации инородного тела либо в месте проводимой манипуляции [16].

В данной статье представлено описание механизма тотальных повреждений пищевода и мембранозной части трахеи. Продемонстрирована сложность их первичной диагностики и лечения. Показаны нетипичные проявления, способные косвенно указать на наличие таких повреждений, и определена тактика оказания помощи при жизнеугрожающем состоянии.

Случай из клинической практики

Мужчина Е., 58 лет. 10.09.2020 г. около 13 ч во время приема пищи (со слов пациента — салат из овощей из только что открытой стеклянной банки) у него возникло чувство инородного тела при глотании. Попытка откашляться привела к резкой болезненности в области шеи. С жалобами на чувство комка в горле и пощипывание, дискомфорт при проглатывании слюны и пищи, общую слабость пациент обратился в центральную районную больницу, где ему была выполнена фиброгастроскопия (ФГДС). При ФГДС пищевод проходим, в верхней трети его по левой стенке визуализируется дополнительное отверстие, размеры которого точно не определяются, капиллярная кровоточивость; желудок содержит большое количество пищевых масс. Также проведена рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки и шеи (РКТ ОГК и шеи): верхнее средостение расширено за счет скопления воздуха, отмечается воздух в межлестничных пространствах шеи и грудной клетки. Пациент экстренно направлен с подозрением на перфорацию шейного отдела пищевода в отделение торакальной хирургии. Выполнен повтор РКТ ОГК и шеи в 22:45, выявлены незначительные включения воздуха в передних отделах верхнего средостения и в заднем средостении по ходу пищевода до уровня пищеводно-желудочного перехода. После глотка водорастворимого контраста последний определялся в глотке и в просвете средней трети пищевода, а также на уровне С7-позвонок вдоль латерального контура пищевода по типу «затек». Отграниченных жидкостных осумкований в сканированных отделах шеи, средостения четко не определялось. При пальпации шеи отмечалась чувствительность слева в проекции перстневидного хряща. Гиперемии, отека, выраженной крепитации на шее и над яремной вырезкой не было. Пациент госпи-

тализирован для лечения и динамического наблюдения. Назначено консервативное лечение.

В последующем, 11.09.2020 г. к 09:00 отмечалась отрицательная динамика в виде усиления болей при проглатывании пищи и повышения температуры тела до 37,7 °С. Локальный статус не изменился. Назначено повторное РКТ ОГК и шеи с пероральным контрастированием: определялось увеличение количества включений газа в средостении, особенно в верхнем и среднем этажах заднего отдела, а также в мягких тканях шеи, в над- и подключичных областях; по левому контуру верхней части шейного отдела пищевода выявлялся «затек» контрастного вещества в виде отграниченного скопления неправильной формы; в шейном отделе и начальной части верхней трети грудного отдела пищевода отмечалась неравномерная инфильтрация стенок с нечеткими наружными контурами пищевода; определялась инфильтрация, отек прилежащей параэзофагеальной клетчатки.

В связи с отрицательной динамикой 11.09.2020 г. выполнено оперативное лечение — цервикотомия слева с дренированием параэзофагеальной клетчатки и установкой назогастрального зонда с пассивным сбросом содержимого из желудка. Проводились ежедневные перевязки, питание через НГЗ, противовоспалительная терапия. После стабилизации состояния начато питание per os. На гранулирующую цервикотомную рану 21.09.2020 г. проведено наложение вторичных швов с последующим удалением НГЗ. Во время начала экстракции НГЗ констатирован незначительный болевой синдром в грудной клетке, зонд извлекался с незначительным усилием. После удаления зонда у пациента появился кашель и носовое кровотечение. В дистальном отверстии НГЗ обнаружено инородное тело (отломок стекла с острыми краями в отверстии зонда) (рисунок 1).

Попытка глотка физиологического раствора привела к усилению кашля. Повторно установлен другой НГЗ. Незамедлительно, 21.09.2020 г., выполнена РКТ ОГК и шеи с водорастворимым контрастом: в сканированных отделах средостения отмечалось увеличение количества воздушных включений ниже уровня непарной вены, зоны бифуркации трахеи, контур передней стенки пищевода четко не дифференцировался; определялась инфильтрация стенок пищевода на уровне нижней трети; просвет пищевода с неровными контурами неравномерно наполнялся воздухом; отмечалось небольшое выпячивание задней стенки трахеи справа на уровне второго грудного позвонка; аспирационные изменения визуализировались в просвете сегментарных бронхов Б9, Б10 (рисунок 2).

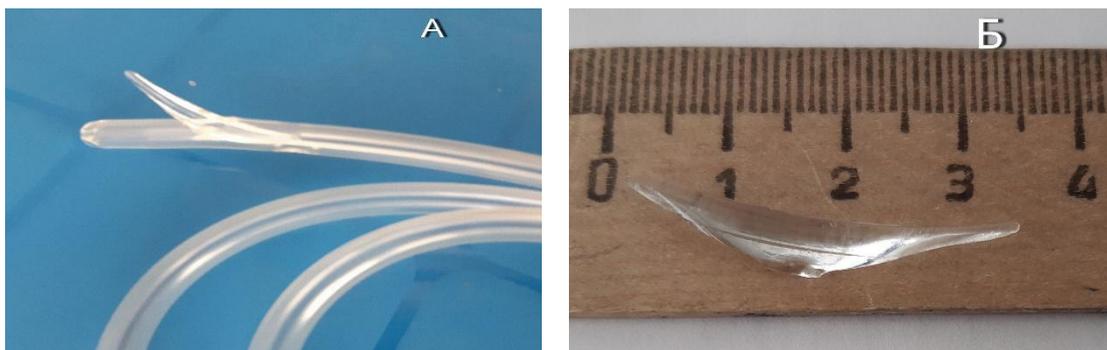


Рисунок 1. Назогастральный зонд с инородным телом (А). Извлеченный отломок стекла (Б)
Figure 1. Nasogastric tube with a foreign body (A). Removed glass fragment (B)

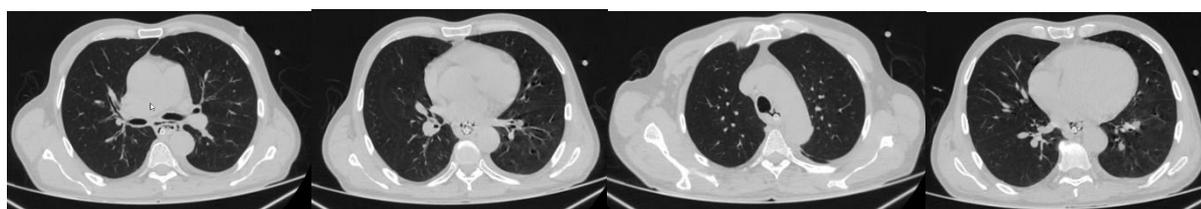


Рисунок 2. Компьютерная томография органов грудной клетки пациента Е., 21.09.2020 г.
Figure 2. Computed tomography of the chest organs of the patient E., 21.09.2020

21.09.2020 г. во время выполнения бронхоскопии был обнаружен линейный дефект мембранозной части трахеи с тампонадой ее флоти-

рующим пищеводом от 1-го хряща до карины. В бронхах определялось геморрагическое содержимое (рисунок 3).

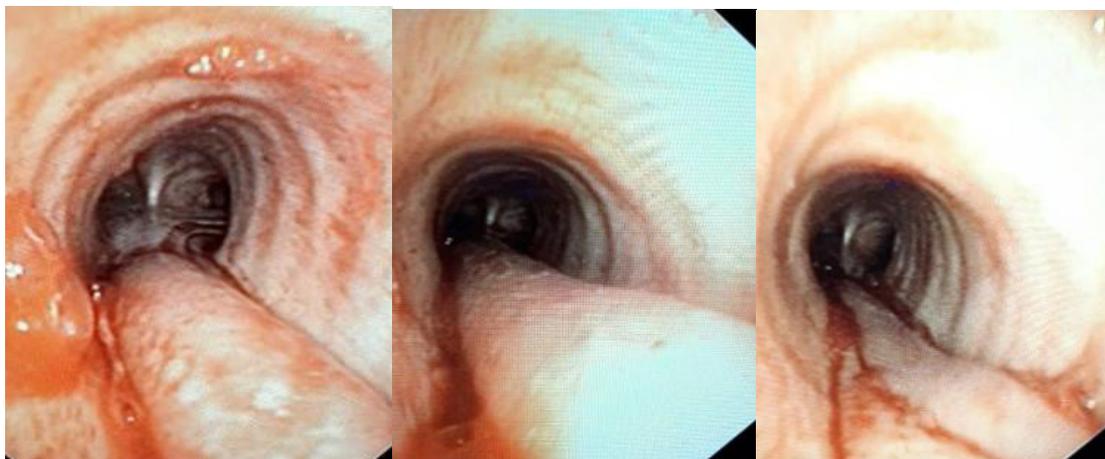


Рисунок 3. Эндобронхиальное фото пациента Е., 21.09.2020 г.
Трахея с флотирующим через перфорированную мембранозную часть трахеи пищеводом
Figure 3. Endobronchial photo of the patient E., 21.09.2020.
The trachea with the esophagus floating through the perforated membranous part of the trachea

Учитывая полученные данные обследования, 21.09.2020 г. пациенту по экстренным показаниям выполнена торакотомия справа с эндоскопической интубацией левого главного бронха. При визуализации клетчатки средостения отмечалось ее геморрагическое пропитывание с незначительной эмфиземой в проекции пищевода. После вскрытия медиастинальной плевры выявлено тотальное повреждение грудного отдела

пищевода от уровня диафрагмы до апертуры. Рана пищевода расположена по передней стенке пищевода с ровными завернутыми внутрь краями. Визуализировано повреждение трахеи на протяжении всей ее мембранозной части, которое ушито одиночными швами. Выполнена экстирпация грудного отдела пищевода. При верхнесрединной лапаротомии по малой кривизне в клетчатке имелась гематома и эмфизема.

Выделен поврежденный по передней поверхности абдоминальный отдел пищевода с кардиальным отделом желудка с последующим формированием концевой гастростомы. После снятия швов с цервикотомной раны визуализировалось повреждение по передней поверхности шейного отдела пищевода. На зонде СН 32 произведено формирование концевой эзофагостомы.

После трехдневного курса интенсивной терапии пациент переведен в отделение торакальной хирургии. Выписан в удовлетворительном состоянии 08.10.2020 г. с назначением плановой госпитализации для реконструктивной операции.

Перед решением вопроса о реконструкции пищеварительного тракта пациент обследован стационарно. 16.06.2021 г. выполнена эзофагоскопия: за ротоглоткой около 2,5 см со стороны право-задней стенки визуализировался карман с дистальным щелевидным дефектом. При рентгеноскопии шейного отдела пищевода и желудка 16.06.2021 г. акт глотания сохранен. Водорастворимое контрастное вещество кратковременно выполняло овальной формы карманоподобное выпячивание стенки пищевода размерами 2 × 2,5 см на уровне Th1-Th2 слева с последующим вытеканием контраста на переднюю поверхность грудной клетки. Бариевая взвесь, введенная через гастростомическую трубку, выполняла обычной формы и размеров желудок — контуры желудка ровные, без видимых дефектов наполнения, перистальтика активная, эвакуация контрастного вещества по 12-перстной кишке не нарушена.

23.06.2021 г. выполнено реконструктивное вмешательство — релапаротомия, формирование желудочного стебля из большой кривизны

желудка с последующей загрудинной транспозицией, рецервикотомия, эзофагогастроанастомоз на шее. Стоит отметить, что желудочная трубка сформирована из большой кривизны желудка с сохранением правой желудочно-сальниковой артерии, 12-перстная кишка мобилизована по Кохеру. Сформированный конduit проведен загрудинно, задний отдел эзофагогастроанастомоза на шее сформирован с использованием линейного механического шва, а передний и боковые отделы анастомоза ушиты отдельными узловыми двухрядными швами.

В послеоперационном периоде 01.07.2021 г. развилась несостоятельность анастомоза в области шеи. Консервативная терапия — без эффекта. 06.07.2021 г. выполнена рецервикотомия с формированием эзофагогастростомы на шее. 22.07.2021 г. пациент с эзофагогастростомой был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии. Питался самостоятельно через рот. Пища продвигалась без выделения на кожные покровы шеи и грудной клетки.

Повторное обращение пациента состоялось 14.09.2021 г. с жалобами на гиперемию, болезненность в области эзофагогастростомы на шее и обильно вытекающую слюну. 15.09.2021 г. проведена рентгеноскопия пищевода и кондуита. При этом бариевая взвесь проходит через область эзофагогастроанастомоза, располагающегося на уровне Th2, просвет эзофагогастроанастомоза сужен до 4–5 мм, контрастированный, расположенный загрудинно конduit без видимых патологических изменений; перистальтика активная, опорожнение желудка и 12-перстной кишки не нарушено (рисунок 4).



Рисунок 4. Рентгеноскопия пищевода и кондуита пациента Е., 15.09.2021 г.
Figure 4. Radioscopy of the esophagus and conduit of the patient E., 15.09.21

16.09.2021 г. пациенту проведена эзофагогастростомия: аппарат введен до эзофагогастроанастомоза; просвет анастомоза деформирован, извитой, содержит металлические скобки, про-

ходим для аппарата (0,9 см) с легким усилием; слизистая его незначительно гиперемирована.

Пациенту проведен сеанс бужирования с последующим наложением вторичных швов на

края эзофагогастростомы для снижения раздражения кожных покровов.

21.09.2021 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по коронавирусной инфекции.

30.11.2021 г. с жалобами на незначительную гиперемию кожи вокруг эзофагогастростомы пациент повторно госпитализирован. Выполнена рентгеноскопия пищевода и желудка: акт глотания не нарушен; бариевая взвесь свободно проходит через область эзофагогастроанастомоза, располагающегося на уровне Th2; просвет эзофагогастроанастомоза сужен до 6–7 мм; пищевод отклонен влево, выше уровня эзофагогастроанастомоза по левой боковой стенке выявляется дивертикулподобное выпячивание стенки пищевода размером 2 × 2,5 см, кратковременно выполняемое контрастным веществом; контрастированный, расположенный за грудинно-желудочный стебель без видимых патологических изменений; перистальтика активная, опорожнение желудка и 12-перстной кишки не нарушено. 02.12.2021 г. проведена эзофагогастроскопия: осмотр через ротоглотку; по задней стенке пищевода ложный дивертикул; по передней стенке некоторая деформация в виде изгиба, затрудняющая проход аппарата; просвет эзофагогастроанастомоза деформирован, проходим; желудок после пластики в виде стебля, проходим.

06.12.2021 г. выполнена рецверикотомия с закрытием эзофагогастростомы на шее. В послеоперационном периоде 08.12.2021 г. появилось серозно-слизистое отделяемое из раны. При посеве на микрофлору роста не отмечалось. Данные расценены как несостоятельность шва эзофагогастростомы. Установлен резиновый выпускник в проксимальный отдел раны. 14.12.2021 г. отделяемое прекратилось и 15.12.2021 г. установленный назогастральный зонд для кормления удален. 18.12.2021 г. пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение. Питание через рот без задержки пищевого комка.

При контрольном обследовании пациента в феврале 2022 г. явлений дисфагии и нарушения прохождения пищевого комка не выявлено.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность попадания проглоченного инородного тела из желудка в отверстие зонда с его последующей фиксацией. Следует учесть, что пациент питался в послеоперационном периоде через зонд и трудностей введения питания не отмечалось. Инструментальные методы обследования при первичном обращении были неинформативны для обнаружения отломка стекла в желудке из-за обильного количества пищевых масс, что, к сожалению, в последующем привело к тотальному повреждению пищевода и трахеи на этапе экстракции зонда. Ушивание тотального повреждения пищевода и кардии считали нецелесообразным ввиду недавно разрешившейся флегмоны шеи после первичной перфорации шейного отдела пищевода и объема повреждения во время извлечения НГЗ. Правильно выбранная тактика оперативного вмешательства позволила сохранить жизнь пациенту и дала возможность для последующего реконструктивного вмешательства. Нельзя не отметить трудоемкий послеоперационный период, который протекал с осложнениями. Стенозу, который сформировался в области несостоятельности эзофагогастроанастомоза, скорее всего способствовало за грудинное расположение кондуита и давление края рукоятки грудины на его переднюю стенку, а также перенесенная флегмона шеи.

Выводы

В настоящее время в литературных источниках не встречалось описание случаев одномоментного тотального повреждения пищевода и мембранозной части трахеи с успешным результатом лечения.

Лечение пациента должно проводиться после комплексного обследования, а помощь оказываться в больницах, имеющих необходимый уровень диагностического оборудования для постановки корректного диагноза, что определяет дальнейшую стратегию лечения.

Корректно выбранная этапная тактика лечения одномоментного повреждения пищевода и трахеи способствовала выздоровлению пациента.

Список литературы

1. Бреднев АО, Котив БН, Дзидзава ИИ. Повреждения пищевода: диагностика и современная тактика лечения. *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии*. 2015;51(3):255-260.
2. Biancari F, D'Andrea V, Paone R, Di Marco C, Savino G, Koivukangas V, Saarnio J, Lucenteforte E. Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: systematic review and meta-analysis of 75 studies. *World J Surg*. 2013 May;37(5):1051-1059. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1951-7>

3. Asensio JA, Chahwan S, Forno W, MacKersie R, Wall M, Lake J, et al. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2001 Feb;50(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-200102000-00015>
4. Schulze S, Möller Pedersen V, Højer-Madsen K. Iatrogenic perforation of the esophagus. Causes and management. *Acta Chir Scand*. 1982;148(8):679-682.
5. Imig H, Molzberger H, Stücker FJ. Die Ösophagusperforation durch Magen- und Duodenosonde [Perforation of the esophagus by

- gastric tubes (author's transl)]. *Leber Magen Darm*. 1976;6(1):33-7. German.
6. Tettey M, Edwin F, Aniteye E, Sereboe L, Tamatey M, Entsua-Mensah K, et al. Management of intrathoracic oesophageal perforation: analysis of 16 cases. *Trop Doct*. 2011 Oct;41(4):201-3. DOI: <https://doi.org/10.1258/td.2011.110120>
7. Погодина АН, Коровкина ЕН, Николаева ЕБ, Татарина ЕВ. Ранения трахеи и пищевода. *Академический Журнал Западной Сибири* 2012;(1):30-31. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20424048>
8. Забиров РА, Аникин МИ. Случай огнестрельного пулевого слепого проникающего ранения шеи со сквозным повреждением трахеи и шейного отдела пищевода. *Российская Оториноларингология*. 2010 Mar 10;(4). [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16359293>
9. Воробей АВ, Новиков ФН, Ткаченко АА, Мазуренко ОВ, Воробей ИА, Йосипенко МА. Лечение повреждений трахеи. Хирургия Украины. 2007;(4). [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20811815>
10. Rubalcava NS, Sitenga JL, Gemma VA, McGeever KP, Bremner RM. Through-and-through gunshot wound to the esophagus at the thoracic inlet: a novel management approach. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3(1):e000195. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000195>
11. Татур АА. Инородные тела пищевода, осложненные развитием трахеопищеводного свища: особенности хирургической тактики. Медицинский журнал. 2016;(4):120-125. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/10656>
12. Мусабаев НХ, Имантаева ГМ, Камбаров ФТ, Камзина ЗК, Абдулхамитова ЖБ, Абдиев ШГ, Абишева АК, Ибрагимов АР, Кайыржанова СА. Лечение приобретенных свищей пищевода. *Вестник Казахского Национального Медицинского Университета* 2018;(1):227-230. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34989852>
13. Sahin M, Anglade D, Buchberger M, Jankowski A, Albaladejo P, Ferretti GR. Case reports: iatrogenic bronchial rupture following the use of endotracheal tube introducers. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2012 Oct;59(10):963-967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9763-z>
14. Madden BP, Sheth A, Ho TBL, McAnulty G. Novel approach to management of a posterior tracheal tear complicating percutaneous tracheostomy. *Br J Anaesth*. 2004 Mar;92(3):437-439. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/ae061>
15. Hofmann HS, Rettig G, Radke J, Neef H, Silber RE. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002 Apr;21(4):649-652. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00037-4)
16. Чикинев ЮВ, Дробязгин ЕА, Аникина МС, Полякевич АС. Перфорация пищевода при эндоскопических исследованиях, внутрипросветных вмешательствах и интубации трахеи. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2014;(1-2). [Электронный ресурс]. [дата обращения 2022 январь 15]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25672155>

References

1. Brednev AO, Kotiv BN, Dzidzava II. Povrezhdenija pishhevoda: diagnostika i sovremennaja taktika lechenija. *Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii*. 2015;51(3):255-260. (in Russ).
2. Biancari F, D'Andrea V, Paone R, Di Marco C, Savino G, Koivukangas V, Saarnio J, Lucenteforte E. Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: systematic review and meta-analysis of 75 studies. *World J Surg*. 2013 May;37(5):1051-1059. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1951-7>
3. Asensio JA, Chahwan S, Forno W, MacKersie R, Wall M, Lake J, et al. Penetrating esophageal injuries: multicenter study of the American Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma*. 2001 Feb;50(2):289-296. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005373-200102000-00015>
4. Schulze S, Möller Pedersen V, Høier-Madsen K. Iatrogenic perforation of the esophagus. Causes and management. *Acta Chir Scand*. 1982;148(8):679-682.
5. Imig H, Molzberger H, Stücker FJ. Die Oesophagusperforation durch Magensonde [Perforation of the esophagus by gastric tubes (author's transl)]. *Leber Magen Darm*. 1976;6(1):33-37. German.
6. Tettey M, Edwin F, Aniteye E, Sereboe L, Tamatey M, Entsua-Mensah K, et al. Management of intrathoracic oesophageal perforation: analysis of 16 cases. *Trop Doct*. 2011 Oct;41(4):201-3. DOI: <https://doi.org/10.1258/td.2011.110120>
7. Pogodina AN, Kоровкина EN, Nikolaeva EB, Tatarinova EV. Tracheal and esophageal injuries. *Akademicheskij Zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2012;(1):30-31. [Electronic resource]. [date of access 2022 15]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20424048> (in Russ).
8. Zabirow RA, Anikin MI. *The Case of Gunshot Bullet Blind Penetrating Trachelos Wound with Perforating Injury of Trachea and Cervical Section and Esophagus*. *Rossijskaja Otorinolaringologija*. 2010 Mar 10;(4). [Electronic resource]. [date of access 2022 Jun 15]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16359293> (in Russ).
9. Vorobej AV, Novikov FN, Tkachenko AA, Mazurenko OV, Vorobej IA, Josipenko MA. Treatment of Tracheal Traumas. *Hirurgija Ukrainy*. 2007;(4). [Electronic resource]. [date of access 2022 Jun 15]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=20811815> (in Russ).
10. Rubalcava NS, Sitenga JL, Gemma VA, McGeever KP, Bremner RM. Through-and-through gunshot wound to the esophagus at the thoracic inlet: a novel management approach. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2018;3(1):e000195. DOI: <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000195>
11. Tatur AA. Inorodnye tela pishhevoda, oslozhnennyye razvitiem traheopishhevodnogo svishha: osobennosti hirurghicheskoy taktiki. 2016. [Electronic resource]. [date of access 2022 Jun 15]. Available from: <http://rep.bsmu.by:8080/handle/BSMU/10656> (in Russ).
12. Musabaev NH, Imantaeva GM, Kambarov FT, Kamzina ZK, Abdulhamitova ZhB, Abdiev ShG, Abisheva AK, Ibragimov AR, Kajyrzhanova SA. Treatment of Fistula of the Esophagus. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo Medicinskogo Universiteta*. 2018;(1):227-230. [Electronic resource]. [date of access 2022 Jun 15]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=34989852> (in Russ).
13. Sahin M, Anglade D, Buchberger M, Jankowski A, Albaladejo P, Ferretti GR. Case reports: iatrogenic bronchial rupture following the use of endotracheal tube introducers. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2012 Oct;59(10):963-967. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9763-z>
14. Madden BP, Sheth A, Ho TBL, McAnulty G. Novel approach to management of a posterior tracheal tear complicating percutaneous tracheostomy. *Br J Anaesth*. 2004 Mar;92(3):437-439. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/ae061>
15. Hofmann HS, Rettig G, Radke J, Neef H, Silber RE. Iatrogenic ruptures of the tracheobronchial tree. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2002 Apr;21(4):649-652. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(02\)00037-4](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(02)00037-4)
16. Chikinev JuV, Drobjazgin EA, Anikina MS, Poljakevich AS. Esophageal Perforation of Endoscopic and Endoluminal Interventions and Tracheal Intubation. *Vestnik Hirurghicheskoy Gastroenterologii*. 2014;(1-2). [Electronic resource]. [date of access 2022 Jun 15]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25672155> (in Russ).

Информация об авторах / Information about the authors

Игнатюк Александр Николаевич, врач-хирург отделения торакальной хирургии, УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8925-380X>

e-mail: alexihnatsiuk@gmail.com

Карпицкий Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, главный врач УЗ «Брестская областная клиническая больница», Брест, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8205-8959>

Aliaksandr N. Ihnatsiuk, surgeon at the Department of Thoracic Surgery, Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8925-380X>

e-mail: alexihnatsiuk@gmail.com

Aliaksandr S. Karpitski, DMedSc, Professor, Chief Physician of Brest Regional Clinical Hospital, Brest, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8205-8959>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Игнатюк Александр Николаевич

e-mail: alexihnatsiuk@gmail.com

Aliaksandr N. Ihnatsiuk

e-mail: alexihnatsiuk@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 12.03.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 24.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Разрыв матки во втором триместре во время медикаментозного прерывания беременности с использованием мизопростола

М. В. Маевская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье описан случай разрыва матки во втором триместре беременности во время медикаментозного прерывания беременности с использованием мизопростола. Данный случай представляет несомненный интерес, так как разрыв матки во втором триместре беременности — крайне редкое явление, описанное в отечественной литературе. Изложенный материал может напомнить практикующим врачам о возможности такого осложнения.

Ключевые слова: разрыв матки, мизопростол, медикаментозный аборт

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Источники финансирования. Финансовая поддержка не оказывалась.

Для цитирования: Маевская МВ. Разрыв матки во втором триместре во время медикаментозного прерывания беременности с использованием мизопростола. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):129–133. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-16>

Uterine rupture in the second trimester during medical termination of pregnancy using misoprostol

Maryna V. Mayeuskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The article describes a case of uterine rupture in the second trimester of pregnancy during medical termination of pregnancy using misoprostol. This case is of undoubted interest, since the rupture of the uterus in the second trimester of pregnancy is an extremely rare phenomenon described in domestic literature. The presented material may remind practicing doctors that this complication is likely to occur.

Keywords: uterine rupture, misoprostol, medical abortion

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mayeuskaya MV. Uterine rupture in the second trimester during medical termination of pregnancy using misoprostol. Health and Ecology Issues. 2022;19(2):129–133. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-16>

Введение

Разрыв матки — серьезное и часто трагическое осложнение, опасное для жизни как матери, так и ребенка. Разрыв матки может произойти как во время беременности, так и во время родов. В зависимости от доступности квалифицированной медицинской помощи разрыв матки при отсутствии рубца встречается с частотой от 1:2581 до 1:17269 родов, при наличии рубца — от 1:97 до 1:1961. В России показатели частоты разрывов матки за последние годы существенно не меняются и составляют от 1:6666 до 1:7142 до родов [1]. Частота разрывов оперированной матки встречается в пределах от 1:2000 в Сау-

довской Аравии до 74:1000 родов в Индии [2]. Данных о частоте разрыва матки в Беларуси в отечественной литературе не найдено.

По механизму развития различают самопроизвольные и насильственные разрывы, которые могут возникать вследствие механических либо гистопатических факторов. В настоящее время доказано, что оба эти фактора имеют существенное значение в патогенезе разрыва. Структурные изменения в мышце матки можно рассматривать как причины, предрасполагающие к травме матки, а механические препятствия — как выявляющий разрыв фактор [3–5].

В настоящее время установлено, что в этиопатогенезе разрывов матки одновременно встречаются гистопатические изменения в ее стенке и какие-либо препятствия для изгнания плода. При явном изменении структуры маточной стенки даже незначительное механическое воздействие может привести к разрыву последней.

Способствующими факторами разрыва служат: рубцы на матке после оперативных вмешательств (консервативная миомэктомия, кесарево сечение, иссечение трубного угла при внематочной беременности, повреждения матки при кюретажах), инфантилизм и аномалии развития половых органов, воспалительные заболевания матки и придатков, аденомиоз, тяжелые, длительные роды, высокий паритет беременностей и родов, многоводие, многоплодная беременность, приращение и предлежание плаценты, разрушающий пузырный занос и хорионэпителиома.

Причины повреждения матки в течение беременности и родов: введение утеротоников (окситоцина), простагландинов; интраамниальное введение гипертонического раствора; перфорация мониторным катетером во время родов; наружная травма — острая или тупая; перерастяжение матки из-за многоводия, многоплодия.

В клиническом плане выделяют: полный, неполный, разрыв по рубцу после кесарева сечения. В зарубежных литературных источниках разрывы матки делятся на разрывы с рубцом (scarred uterus) и разрывы без рубца (unscarred uterus) [6]. Большинство случаев разрывов матки, описанных в научных публикациях, случались во время родов. С увеличением использования мизопростол в качестве средства, используемого для медикаментозного прерывания беременности и стимулирующего роды, в литературных источниках были приведены случаи разрыва матки и без рубцов после его применения.

Согласно рекомендациям Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO, 2017), медикаментозное опорожнение матки после гибели плода на сроке от 13 до 26 недель с использованием только мизопростола включает введение препарата в дозе 200 мкг вагинально (при наличии кровотечения или признаков инфекции допустимы сублингвальный или буккальный пути введения) каждые 4–6 часов [7]. Тем не менее, согласно рекомендациям ВОЗ, для прерывания беременности позднего срока (13–22 недели) может быть использована следующая схема: мифепристон 200 мг однократно внутрь под контролем врача, затем через 24–48 ч принимается мизопростол 400 мкг внутрь каждые 3 ч, не более 5 доз или в дозе 800 мкг однократно во влагалище, далее мизопростол вводится повторно в дозе 400 мкг перорально каждые 3 ч (максималь-

ное число пероральных доз — 4). Монотерапия мизопростолом подразумевает использование его в дозе 400 мкг сублингвально либо вагинально каждые 4–6 ч [1, 8–20].

В статье описан случай из врачебной практики, который произошел в Королевстве Саудовской Аравии, где автору представилась возможность работать в самом крупном частном госпитале стран Персидского залива в течение последних пяти лет (2016–2021 гг.). В Саудовской Аравии аборт официально запрещен, а прерывания неразвивающихся беременностей выполняются консервативным методом, используя мизопростол.

Случай из клинической практики

32-летняя женщина в сроке беременности 16 недель была госпитализирована в частную больницу DR Sulaiman AL Habib (Хобар, Саудовская Аравия) из поликлиники по поводу неразвивающейся беременности для медикаментозного прерывания беременности. В течение беременности наблюдалась в условиях женской консультации г. Хобара (Восточная провинция Саудовской Аравии). Из перенесенных заболеваний отмечала хронический тонзиллит и отит. Пациентка в детстве развивалась в соответствии с возрастными нормами, не отставала в физическом и умственном развитии от сверстников. Менструации — с 12 лет, регулярные, безболезненные, через 30 дней. Гинекологические заболевания и операции отрицала. Данная беременность третья, планируемая. Первая беременность завершилась в 2010 г. родами через естественные родовые пути в сроке 38 недель. Родилась девочка весом 3460 г, ростом 52 см. В 2012 г. — вторые роды в сроке гестации 39 недель через естественные родовые пути завершились рождением мальчика весом 3650 г и ростом 52 см. Отмечала аллергический ринит при появлении пылевых бурь. Другой сопутствующей соматической патологии зарегистрировано не было. В 2019 г. наступила настоящая беременность, которая осложнилась обострением хронического тонзиллита без подъема температуры в сроке гестации 14 недель. Специфической лекарственной терапии не получала. В сроке беременности 16 недель пациентка обратилась с жалобами на кровянистые выделения из половых путей, осмотрена в приемном покое. Status per vagina: влагалище рожавшей, шейка матки цилиндрическая, кзади, пропускает кончик пальца, тело матки увеличено до 14 недель беременности, выделения кровянистые незначительные. Выполнено ультразвуковое исследование и выставлен диагноз: «Неразвивающаяся беременность, размеры плода соответствуют

14 неделям беременности, плацента по передней стенке». Пациентка была госпитализирована в гинекологическое отделение для медикаментозного прерывания беременности, где она, согласно протоколу ВОЗ, получила в общей сложности 4 таблетки мизопростола (800 мкг). Первая доза — 400 мкг была введена вагинально, спустя два часа появились схваткообразные боли внизу живота. Вторую дозу пациентка получила под язык через 4 ч. Через 30 минут после второй дозы пациентка побледнела и пожаловалась на спастические боли внизу живота.

При объективном осмотре: ЧСС — 138 уд/мин, АД — 85/60 мм рт. ст., температура тела — 37,2 °С, частота дыхания — 21 в минуту. При обследовании живот был напряженным и резко болезненным. При вагинальном исследовании обнаружены плод во влагалище (наложен зажим на пуповину), ярко красные обильные кровянистые выделения. Пациентке был выполнен общий анализ крови, уровень гемоглобина составлял 70 г/л при исходном — 110 г/л. При выполнении ультразвукового исследования органов малого таза и брюшной полости обнаружена свободная жидкость. Было принято решение выполнить экстренную лапаротомию. В связи с тем, что пациентка и ее муж планировали еще беременность, они настаивали на сохранении матки. Была выполнена лапаротомия по Пфанненштилю. При ревизии в брюшной полости было обнаружено около 1 л крови, при осмотре матки был обнаружен полный разрыв вблизи ее левого рога размером 4 см, плацента находилась в брюшной полости. Плацента, остатки плодных оболочек, децидуальная ткань удалены. После иссечения краев разрыв ушит двухрядным непрерывным швом викриловой нитью. Брюшная стенка ушита послойно наглухо. Проведено переливание препаратов крови интраоперационно и в отделении реанимации (свежезамороженная плазма крови в объеме 1400 мл и эритроцитарная масса в объеме 850 мл). В первые сутки послеоперационного периода в общем клиническом анализе крови отмечалось повышение лейкоцитоза ($29,7 \times 10^9/\text{л}$), нарастание СОЭ (47 мм/ч), по этому поводу была назначена антибактериальная (цефазолин в дозе 1,0 г внутривенно 3 раза и метронидазол 500 мг 3 раза в сутки внутривенно), антианемическая (железа карбоксимальтозат 1000 мг внутривенно однократно) терапия. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии через 4 дня с тенденцией к нормализации основных показателей ОАК: Нb — 89 г/л, лейкоциты — $16,78 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 32 мм/час — и рекомендациями продол-

жить принимать антибактериальный препарат внутрь (цефуроксим 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней). Гистологическое исследование плаценты не проводилось ввиду финансовых затруднений пациентки.

Обсуждение

Применение только мизопростола для прерывания беременности было впервые описано в 1994 г. Использовались и другие простагландины (гемепрост, сульпростон), но из-за высокой стоимости они не получили широкого применения. Мизопростол используется для медикаментозного прерывания беременности различными в первом и втором триместре с мифепристоном или без него способами: вагинально, сублингвально, перорально. Заболеваемость и смертность, связанные с абортами, значительно возрастают с увеличением срока беременности, с резким увеличением частоты тяжелых осложнений при искусственном аборте после 14 недель беременности. Разрыв матки после медикаментозной стимуляции во втором триместре с применением мизопростола встречается крайне редко (0,1 %) и обычно возникает при необходимости завершения процедуры хирургическим путем [3, 16]. О разрыве матки при применении мизопростола чаще сообщается у многорожавших женщин и с рубцом на матке (3,8–4,3 %) [21].

Заключение

Данный случай иллюстрирует возможность разрыва матки во втором триместре, без рубца, при использовании монотерапии мизопростолом. В современных литературных источниках очень редко встречаются описания клинических случаев разрыва неоперированной матки, произошедших вследствие медикаментозного аборта. Особенно часто такого рода разрывы объясняются гистопатическими изменениями в миометрии.

Показательно, что вовремя установленный диагноз спонтанного разрыва матки и своевременное проведение адекватного лечения (ушивание разрыва матки) сделало возможным сохранить качество жизни, в том числе репродуктивный потенциал женщины. Врач, занимающийся прерыванием беременности во втором триместре, должен знать о возможности разрыва матки, особенно у пациенток с рубцом на матке, но также и о том, что такое осложнение может встречаться, хотя и крайне редко, в матке без рубца.

Список литературы

1. Савельев ГМ, Серов ВН, Сухих ГТ, ред. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е издание. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Salem Alsuwaidan, Amsha Saud Aburasyin, Wesam Abdulwasea Saeed Almekhla. Estimated Cost Analysis for Uterine Rupture. *Women's Health and Complications*. 2020;2(1):1-6.
3. Савельева ГМ, Бреслав ИЮ. Разрыв неоперированной матки во время родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(2):4-10.
DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20161624-10>
4. Персианинов ЛС. Разрывы матки. Москва, 1952.
5. Drey EA, Foster DG, Jackson RA, Lee SJ, Cardenas LH, Darney PD. Risk factors associated with presenting for abortion in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):128-35.
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000189095.32382.d0>
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. McGraw-Hill Professional, 2009.
7. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):363-366.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12181>
8. Радзинский, ВЕ. Неразвивающаяся беременность в анамнезе: реабилитация и подготовка к следующей гестации. Методические рекомендации Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). М.; 2021.
9. Берер М. Обеспечение безопасности аборт: вопрос разумной политики и практики общественного здравоохранения. *Проблемы репродуктивного здоровья*. 2008;(Декабрь):5-21. [дата обращения 2022 январь 17]. Режим доступа: <http://www.reprohealth.info/files/rhmmoscow2-2008web.pdf>
10. Прилепская ВН, ред. Клиническая гинекология. Москва: МЕДпресс-информ; 2005.
11. RCOG. The Care of Woman Requesting Induced Abortion: Evidence-based clinical guideline number 7. London: RCOG Press, 2004. Archived from the original. [date of access 2022 January 17]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf
12. Safe abortion: technical and policy guidance for health system. 2nd ed.-World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2012. [date of access 2022 January]. Available from: <http://www.who.int>
13. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health System. Geneva: WHO, 2003.
14. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;2011(11):CD002855.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub4>
15. RCOG. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth: Evidence-based: clinical guideline number 10. London: RCOG Press, 2010. [date of access 2022 January 17]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_55.pdf
16. Мочалова МН, Кузьмина ЛА, Мироненко АЮ, Лиханов ИВ, Мудров ВА. Клинический случай полного «немого» разрыва дна матки в первом периоде родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020;69(2):83-88.
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD69283-88>
17. Esmans A, Gerris J, Corthout E, Verdonck P, Declercq S. Placenta percreta causing rupture of an unscarred uterus at the end of the first trimester of pregnancy: Case report. *Hum Reprod*. 2004;19:2401-2403.
DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh421>
18. Bandarian M, Bandarian F. Spontaneous rupture of the uterus during the 1st trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2014;35:199-200.
DOI: <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.937334>
19. Biljan MM, Cushing K, McDicken IW, Garden AS. Spontaneous uterine rupture in the first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 1996;16:174-175.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082976>
20. Hefny AF, Kunhivalappil FT, Nambiar R, Bashir MO. A rare case of first-trimester ruptured bicornuate uterus in a primigravida. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:98-100.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.07.019>
21. Mahajan N, Moretti ML, Lakhi NA. Spontaneous early first and second trimester uterine rupture following robotic-assisted myomectomy. *J Obstet Gynaecol*. 2018;39:278-280.
DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1466112>

References

1. Savelyev GM, Serov VN, Sukhoi GT, edit. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology. 4th edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2019.
2. Salem Alsuwaidan, Amsha Saud Aburasyin, Wesam Abdulwasea Saeed Almekhla. Estimated Cost Analysis for Uterine Rupture. *Women's Health and Complications*. 2020;2(1):1-6.
3. Savelyeva GM, Breslav IYu. Rupture of an unoperated uterus during childbirth. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2016;16(2):4-10.
DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush20161624-10>
4. Persianinov LS. Ruptures of the uterus. Moscow; 1952.
5. Drey EA, Foster DG, Jackson RA, Lee SJ, Cardenas LH, Darney PD. Risk factors associated with presenting for abortion in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan;107(1):128-35.
DOI: <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000189095.32382.d0>
6. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23rd ed. McGraw-Hill Professional, 2009.
7. Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):363-366.
DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12181>
8. Radzinsky VE, edit. Anamnesis of an undeveloped pregnancy: rehabilitation and preparation for the next gestation. Methodological recommendations of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS). М.; 2021.
9. Berger M. Ensuring the safety of abortions: the issue of reasonable public health policy and practice. *Reproductive health problems*. 2008 (December): 5-21. [date of access 2022 January 17]. Available from: <http://www.reprohealth.info/files/rhmmoscow2-2008web.pdf>
10. Prilepskaya VN, edit. Clinical gynecology. Moscow: MEDpress-inform; 2005.
11. RCOG. The Care of Woman Requesting Induced Abortion: Evidence-based clinical guideline number 7. London: RCOG Press, 2004. Archived from the original. [date of access 2022 January 17]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/abortion-guideline_web_1.pdf
12. Safe abortion: technical and policy guidance for health system. 2nd ed.-World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research, 2012. [date of access 2022 January 17]. Available from: <http://www.who.int>
13. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health System. Geneva: WHO, 2003.
14. Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Nov 9;2011(11):CD002855.
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub4>

15. RCOG. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth: Evidence-based: clinical guideline number 10. London: RCOG Press, 2010. [date of access 2022 January 17]. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_55.pdf
16. Mochalova MN, Kuzmina LA, Mironenko AY, Likhanov IV, Mudrov VA. Clinical case of complete «mute» rupture of the uterine fundus in the first period of labor. *Journal of Obstetrics and women's diseases*. 2020;69(2):83-88. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD69283-88>
17. Esmans A, Gerris J, Corthout E, Verdonk P, Declercq S. Placenta percreta causing rupture of an unscarred uterus at the end of the first trimester of pregnancy: Case report. *Hum Reprod*. 2004;19:2401-2403. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh421>
18. Bandarian M, Bandarian F. Spontaneous rupture of the uterus during the 1st trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2014;35:199-200. DOI: <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.937334>
19. Biljan MM, Cushing K, McDicken IW, Garden AS. Spontaneous uterine rupture in the first trimester of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 1996;16:174-175. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082976>
20. Hefny AF, Kunhivalappil FT, Nambiar R, Bashir MO. A rare case of first-trimester ruptured bicornuate uterus in a primigravida. *Int J Surg Case Rep*. 2015;14:98-100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.07.019>
21. Mahajan N, Moretti ML, Lakhi NA. Spontaneous early first and second trimester uterine rupture following robotic-assisted myomectomy. *J Obstet Gynaecol*. 2018;39:278-280. DOI: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1466112>

Информация об авторе / Information about the author

Маевская Марина Васильевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8904-279X>
e-mail: drmarina283@mail.ru

Maryna V. Mayeuskaya, Assistant Lecturer at the Department of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8904-279X>
e-mail: drmarina283@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Маевская Марина Васильевна
e-mail: drmarina283@mail.ru

Marina V. Mayeuskaya
e-mail: drmarina283@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 21.01.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 04.05.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Анемический синдром сложного генеза

И. Л. Мамченко¹, Е. Г. Малаева¹, З. В. Грекова¹, О. А. Ярмоленко¹,
И. А. Васюхина², Н. В. Холупко²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Анемия — клинко-гематологический синдром, являющийся одним из самых распространенных заболеваний в мире. Клинические проявления анемического синдрома могут быть вызваны как самой анемией, так и различными проявлениями гипоксии и гиперкапнии. Ввиду схожести клинических проявлений перед врачами различных специальностей встает сложная задача дифференциальной диагностики анемий и выбора лечебной тактики.

В статье представлен клинический случай анемического синдрома у пациента с коморбидной патологией и скрытой сосудистой мальформацией. Наличие коморбидных заболеваний у пациента, особенно требующих проведения антикоагулянтной и антитромботической терапии, часто приводит к развитию анемии, трудностям в диагностике и назначении этиотропного лечения. Как правило, у таких пациентов анемический синдром имеет смешанную причину. Часто он складывается из сочетания анемии хронического заболевания с железодефицитной либо витамином В12-дефицитной анемией и острой или хронической постгеморрагической анемией.

Ключевые слова: анемический синдром, сахарный диабет, ангиодисплазия, кровотечение

Вклад авторов. Мамченко И.Л., Малаева Е.Г., Грекова З.В., Ярмоленко О.А., Васюхина И.А., Холупко Н.В.: 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: Мамченко ИЛ, Малаева ЕГ, Грекова ЗВ, Ярмоленко ОА, Васюхина ИА, Холупко НВ. Анемический синдром сложного генеза. Проблемы здоровья и экологии. 2022;19(2):134–139. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-17>

Anemia syndrome of complex genesis

Inna L. Mamchenko¹, Ekaterina G. Malaeva¹, Zinaida V. Grekova¹,
Olga A. Yarmolenko¹, Irina A. Vasyukhina², Natalia V. Kholupko²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Abstract

Anemia is a clinical and hematological syndrome which is one of the most common diseases in the world. The clinical manifestations of anemia syndrome can be caused by both anemia itself and various manifestations of hypoxia and hypercapnia. Due to the similarity of the clinical manifestations, doctors of various specialties face a difficult task of the differential diagnosis of anemias and the selection of therapeutic tactics.

The article presents a clinical case of anemia syndrome in a patient with comorbid pathology and latent vascular malformation. The presence of comorbid diseases in the patient especially those requiring anticoagulant and antithrombotic therapy often leads to the development of anemia, difficulties in diagnosis and prescription for etiotropic treatment. As a rule, in such patients, anemia syndrome has a mixed cause. It often consists of the combination of anemia of chronic disease with iron deficiency or of vitamin B12-deficient anemia and acute or chronic posthemorrhagic anemia.

Keywords: anemia syndrome, diabetes mellitus, angiodysplasia, bleeding

Author contributions. Mamchenko I.L., Malaeva E.G., Grekova Z.V., Yarmolenko O.A., Vasyukhina I.A., Kholupko N.V.: 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Mamchenko IL, Malaeva EG, Grekova ZV, Yarmolenko OA, Vasyukhina IA, Kholupko NV. Anemia syndrome of complex genesis. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):134–139. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-17>

Введение

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемией называют клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина и в большинстве случаев — гемоглобина и эритроцитов в единице объема [1]. По критериям ВОЗ, анемия у мужчин диагностируется при уровне гемоглобина ниже 130 г/л, у женщин — ниже 120 г/л, у беременных — ниже 110 г/л [2].

Основными патогенетическими факторами развития анемии являются нарушение созревания эритроцитов, нарушение синтеза гемоглобина, сокращение продолжительности жизни эритроцитов в результате их разрушения (гемолиз), потеря эритроцитов при кровотечении.

Довольно часто анемический синдром является симптомом другого заболевания. Это могут быть заболевания как терапевтического, так и хирургического профиля. Развитие анемии характерно при поражении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), диффузных заболеваниях соединительной ткани, патологии печени и почек, злокачественных опухолях, сосудистых аномалиях. На фоне анемии у пациентов развивается гипоксия тканей, приводящая к нарушению функционирования всех органов и систем организма. В клинической картине на первый план выходит анемический синдром, характерный для анемии любого генеза. Пациенты жалуются на слабость, повышенную утомляемость, головокружение, снижение памяти, боли в сердце и приступы сердцебиения, одышку при физической нагрузке. Могут отмечаться синкопальные состояния, нарушение углеводного обмена от стрессовой гипергликемии до декомпенсации сахарного диабета. Сложности в установлении диагноза возникают при наличии у пациента коморбидной патологии. Проявления анемического синдрома могут быть ведущими симптомами либо умеренно выраженными на фоне симптомов других заболеваний. Сахарный диабет, диабетическая нефропатия, хроническая сердечная недостаточность, прием лекарственных препаратов (метформина, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, аспирина, клопидогреля, варфарина и др.) вызывают развитие анемии [3–7]. Наличие язвенных дефектов слизистой ЖКТ, опухолей, варикозно-расширенных вен пищевода и желудка может привести к кровотечению и развитию постгеморрагической анемии.

Случай из клинической практики

Пациент А., мужчина, 73 года, в ноябре 2020 г. поступил в эндокринологическое отделение ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ»). На момент госпитализации были жалобы на общую слабость, одышку, перебои в работе сердца, гипергликемию до 28 ммоль/л (норма 3,5–5,5 ммоль/л). Пациент около 15 лет страдает сахарным диабетом 2 типа, получает инсулинотерапию, но уровень гликемии остается нестабильным. В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, артериальная гипертензия, бронхиальная астма, хронический пиелонефрит. Пациент принимает бисопролол, лизиноприл, амлодипин, аспикард, аторвастатин, индапафон, беротек, серетид. В течение последнего года отмечает стойкое снижение гемоглобина (Hb), периодически до 46 г/л.

В январе 2020 г. почувствовал общую слабость, дома потерял сознание и был госпитализирован в терапевтическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая скорой медицинской помощи» (ГУЗ «ГГКБСМП») с анемией тяжелой степени. Из проведенного обследования: на фиброгастроуденоскопии (ФГДС) — без патологии, при фиброколоноскопии (ФКС) были обнаружены полипы толстой кишки, проведена полипэктомия. По заключению биопсии — зубчатые аденомы с дисплазией от слабой до выраженной. После проведенного лечения с трансфузией эритроцитарной массы пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями приема препаратов железа.

В мае 2020 г. с декомпенсацией сахарного диабета пациент поступил в эндокринологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3»). Вновь была диагностирована нормохромная нормоцитарная анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения трансфузии эритроцитарной массы. На ультразвуковом исследовании (УЗИ) почек выявлены камни в обеих почках и признаки нефросклероза справа; на ФГДС патологии не выявлено. Ввиду перепрофилирования ГУЗ «ГГКБ № 3» в инфекционный стационар для лечения пациентов с инфекцией COVID-19 пациент был переведен в эндокринологическое отделение ГУ «РНПЦРМ и ЭЧ». Было назначе-

но дообследование: анализ крови на простат специфический антиген (PSA), гормоны щитовидной железы — без патологии; в биохимическом анализе крови: мочевины — 14,9 ммоль/л (норма 7,5 ммоль/л), креатинин — 234 мкмоль/л (норма 53–97 мкмоль/л), общий белок — 63 г/л, калий — 5,6 ммоль/л (норма — до 5,3 ммоль/л), сывороточное железо — 5,6 ммоль/л (норма 11–28 ммоль/л), С реактивный белок (СРБ) — 8,1 мг/л (норма — до 5 мг/л); проба Реберга — снижение скорости клубочковой фильтрации — 43,74 мл/мин; прямая проба Кумбса — отрицательная. Рентгеноскопия желудка — без патологии. На УЗИ щитовидной железы выявлены диффузные изменения, на УЗИ периферических лимфоузлов — эхо-признаки гиперплазии паховых лимфатических узлов. Выполнялась пункция надключичного лимфоузла слева — патологических изменений в цитологии не выявлено. Пациент осматривался хирургом (данных о кровотечении на момент осмотра не было), онкологом, гематологом, нефрологом. Выставлен диагноз: «Анемия хронического заболевания. МКБ: хронический калькулезный пиелонефрит. Вторично сморщенная почка. ХБП С3б». После проведенного лечения пациент был выписан в удовлетворительном состоянии (Hb — 93 г/л, эритроциты — $3,41 \times 10^{12}/л$) с рекомендациями продолжить прием препаратов железа и фолиевой кислоты. Препарат варфарин был заменен на аспикард.

В июне 2020 г. мужчина был госпитализирован в терапевтическое отделение У «Гомельская областная клиническая больница» (ГОКБ) с внегоспитальной двусторонней пневмонией и анемией тяжелой степени (Hb — 46 г/л, эритроциты — $1,69 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты — 18 %, СОЭ — 81 мм/ч). На ФГДС — эритематозная гастропатия, данных о кровотечении из верхних отделов ЖКТ не выявлено. После проведенного лечения пневмонии и трансфузии эритроцитарной массы пациент был выписан, рекомендована консультация гематолога.

В сентябре 2020 г. пациент поступил в терапевтическое отделение УЗ «Гомельская городская клиническая больница № 2» с внегоспитальной двусторонней полисегментарной пневмонией и гипохромной микроцитарной анемией тяжелой степени, жалобы на общую слабость, продуктивный кашель, повышение температуры тела до 38 °С. В общем анализе крови (ОАК) Hb — 65 г/л, эритроциты — $2,5 \times 10^{12}/л$, гематокрит — 21 %, СОЭ — 32 мм/ч, лейкоцитарная формула — норма. В общем анализе мочи (ОАМ) — гипостенурия, единичные эритроциты и лейкоциты. На Эхо-КГ выявлен гипокинез передне-перегородочного сегмента среднего и базаль-

ного отделов, незначительное скопление жидкости в перикарде, легочная гипертензия. На УЗИ органов брюшной полости и почек — диффузные изменения печени, поджелудочной железы, гепатомегалия, признаки нефропатии справа, киста левой почки. Коррекция гемоглобина проводилась трансфузией эритроцитарной массы. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с гемоглобином 99 г/л. Рекомендован прием препаратов железа (диаферум) с контролем ОАК амбулаторно.

В октябре 2020 г. дома пациент потерял сознание и был доставлен в ГУЗ «ГГКБСМП». При обследовании выявлен Hb — 64 г/л, эритроциты — $2,49 \times 10^{12}/л$, общий белок — 41 г/л, креатинин — 204 мкмоль/л, в ОАМ — удельный вес 1011, сахар — положительный, лейкоциты — 1–2 в поле зрения. На ФГДС — хронический неатрофический гастрит, с эрозированием, эрозивный дуоденит, на УЗИ почек — сморщенная правая почка. Был выставлен диагноз: «Анемия хронического заболевания тяжелой степени. Хронический пиелонефрит, вторично сморщенная правая почка. ХБП С3б». После коррекции гемоглобина пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, но через 2 недели он вновь поступил в хирургическое отделение ГУЗ «ГГКБСМП» с жалобами на головные боли, общую слабость, головокружение, с Hb — 65 г/л, эритроцитами — $2,50 \times 10^{12}/л$. Была проведена ФКС, на которой патология не выявлена, данных о кровотечении не было. После трансфузии эритроцитарной массы пациент выписан с диагнозом: «Хроническая анемия тяжелой степени. ИБС: стабильная стенокардия напряжения ФК 2, атеросклеротический кардиосклероз. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. Н 2А. Артериальная гипертензия 2-й степени, риск 4. Хронический пиелонефрит, нефросклероз справа. ХБП С3б. Сахарный диабет 2 типа. Бронхиальная астма, контролируемое течение. ДН0». Даны рекомендации: наблюдение у терапевта, гематолога, прием препаратов железа (тотема).

В ноябре 2020 г. мужчина был госпитализирован в эндокринологическое отделение ГУ «РНПЦ и ЭЧ» с декомпенсацией сахарного диабета. При поступлении беспокоила общая слабость, перебои в работе сердца, одышка смешанного характера. В ОАК: Hb — 69 г/л, эритроциты — $2,71 \times 10^{12}/л$, ретикулоциты — 3,84 %, СОЭ — 60 мм/ч, микроанизоцитоз умеренно выраженный. Сывороточное железо — 3,4 ммоль/л, калий — 5,6 ммоль/л, ферритин — 35,7 мкг/л, мочевины — 9,4 ммоль/л, креатинин — 177 мкмоль/л, СКФ — 35 мл/мин/1,73 м². Суточная протеинурия — белок 0,07 г/сут. Онко-

маркеры (PSA, раково-эмбриональный антиген, альфафетопротеин, маркер заболеваний ЖКТ — Ca-19–9) — отрицательные. Определялась положительная реакция на скрытую кровь в кале, проводившаяся на фоне приема препаратов железа. По заключению стерильной пункции в миелограмме: расширение красного ряда, признаки мегалобластоидности эритрокариоцитов. На ФГДС выявлена эритематозная гастропатия, данных о кровотечении не было, на ФКС патологии не выявлено. Пациент вновь осмотрен гематологом, нефрологом, урологом, хирургом. Было рекомендовано подкожное введение эпоцима, препараты железа, фолиевой кислоты, цианокобаламина.

Пациент дважды осмотрен консилиумом врачей. Ввиду наличия лимфоаденопатии, диспротеинемии, полисерозитов, не связанных с потерей белка через мочевыделительную систему, неустановленной причины хронической анемии было рекомендовано проведение капсульной тонкокишечной энтероскопии. Во время нахождения в стационаре состояние пациента резко ухудшилось, появилась выраженная слабость, он потерял сознание. Гемоглобин в крови снизился до 51 г/л, эритроциты — до $2,02 \times 10^{12}/л$. Хирургом был выставлен диагноз: «Кровотечение из неустановленного источника», рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости (КТ ОБП). На КТ ОБП выявлена субокклюзия правой почечной артерии, нефросклероз справа. Во время лечения пациенту проводилась инфузия аминокaproновой кислоты, дигидрата, трансфузия эритроцитарной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, в общем объеме 2,0 л, свежезамороженной плазмы — 500 мл, инфузионотерапия, терапия сопутствующей патологии. На фоне проведенного лечения состояние улучшилось, уровень гемоглобина повысился до 82 г/л, эритроцитов — до $3,3 \times 10^{12}/л$, пациент был выписан.

Через 5 дней после выписки мужчина вновь был доставлен в ГУ «РНПЦ и ЭЧ» с жалобами на общую слабость, рвоту цвета «кофейной гущи». На проведенной ФГДС выявлена сосудистая мальформация в толще складок нисходящей части двенадцатиперстной кишки (ДПК) до 2 мм в диаметре с подтеканием крови, проведена аргоно-плазменная коагуляция мальформации. На контрольной ФГДС, проведенной через 2 дня, определялась посткоагуляционная язва нисходящей части ДПК 8 × 12 мм с налетом фибрина на дне. На момент осмотра данных о рецидиве кровотечения не было. После проведенного лечения пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: «Сосудистая мальформация дистальной части нисходящей ветви

ДПК, осложненная рецидивным состоявшимся кровотечением, эндоскопический гемостаз клипированием. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Сахарный диабет 2 тип. Диабетическая нефропатия. ХБП СЗб».

Заключение

Причинами неуточненных кровотечений ЖКТ являются эрозивно-язвенные поражения, опухоли, дивертикулез тонкой кишки, сосудистые аномалии, а также коагулопатии. На долю ангиодисплазий приходится от 20 до 45 % неустановленных причин кровотечений ЖКТ у пациентов старше 40 лет. Неспецифичность клинических проявлений кровотечения при ангиодисплазиях вызывает сложность их диагностики. Рецидивирующие кровотечения приводят к развитию железодефицитной анемии, а при отсутствии источника кровотечения — к неправильной трактовке полученных результатов обследования и неправильному диагнозу [8].

Данный клинический случай показывает трудности установления этиологии анемического синдрома. На фоне приема препаратов железа, фолиевой кислоты, цианокобаламина, эритропозитина не наблюдалась нормализация показателя уровня гемоглобина. Отсутствие данных о кровотечении из верхних отделов ЖКТ при неоднократно проведенных исследованиях ФГДС, ФКС, наличие сопутствующей патологии лимфоаденопатии, сахарного диабета 2 типа, диабетической нефропатии, ХБП СЗб, бронхиальной астмы вызвали определенные сложности с установкой окончательного диагноза. Сопутствующая патология пациента могла привести к развитию анемии хронического заболевания, но резкое снижение уровня Hb до 46 г/л не характерно для данного заболевания. Периодические потери сознания у пациента могли быть причиной не только кровотечения, но и возникать на фоне нарушения сердечного ритма (фибрилляция предсердий). Регулярный прием препаратов железа не давал возможности верифицировать наличие скрытого кровотечения из органов ЖКТ по анализу кала. Выявленное эрозивное поражение желудка и ДПК могло стать результатом приема варфарина и аспирина, назначенных для профилактики тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий, что тоже вызвало определенные сложности в диагностике.

Рутинные эндоскопические методы диагностики патологии ЖКТ позволяют выявить наличие сосудистых мальформаций [8–13]. Однако отсутствие настороженности в отношении ангиодисплазий может привести к неправильной трактовке изменений слизистой ЖКТ из-за невыявленной венозной эктазии, отсутствия кро-

вотечения на момент осмотра или небольшого размера патологического очага. Лишь на шестой по счету ФГДС, проведенной за год, у пациента была верифицирована сосудистая мальформация слизистой двенадцатиперстной кишки.

Эндоскопический метод гемостаза может использоваться как надежный способ остановки кровотечения из участков ангиодисплазий, который и был применен к пациенту для профилактики рецидивирующего кровотечения.

Список литературы

1. Сахин ВТ, Крюков ЕВ, Рукавицы ОА. Анемия хронических заболеваний – особенности патогенеза и попытка классификации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2019;75(1):33-37.
2. Верткин АЛ, Ховасова НО, Ларюшкина ЕД, Шамаева КИ. Анемия: Руководство для практических врачей. Москва: Эксмо; 2014.
3. Лапина НС, Алексеева АА, Вершинина АД, Хрулева НС, Мурадова ФН, Королева ЛЮ. Желудочно-кишечные кровотечения на фоне антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: факторы риска, патогенетические аспекты, лечение. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(3):14-23. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>
4. Рукавицын, ОА. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции. *Онкогематология*. 2016;11(1):37-46. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
5. Weiss G, Ganz T, Goodnough L. T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
6. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematologica*. 2019;142(1):44-50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496492>
7. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, Kobak K, von Haehling S, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(5):802-815. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12314>

8. Jackson CS, Strong R. Gastrointestinal Angiodysplasia: Diagnosis and Management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2017 Jan;27(1):51-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.08.012>
9. Kurata Yu, Hayano K, Matsusaka K, Mamiya H, Uesato M, Murakami K., et al. Case Report of Duodenal Arteriovenous Malformation: Utility of Intraoperative Angiography with Indocyanin Green for Accurate Identification of Lesion. *Surgical Case Reports*. 2022;8(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01356-8>
10. Yang J., Zhou Y. Combined ERCP and endoscopic ultrasonography: a new treatment for rare hemorrhage from a duodenal papillary vascular malformation. *Endoscopy*. 2021;53(3):108-109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/a-1202-9858>
11. Kumei T, Toya Y, Shiohata T, Kakuta F, Yanai SKumey T, et al. Gastrointestinal tract: Endoscopic injection sclerotherapy of duodenal vascular malformation in blue rubber vesicle nevus syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(6):963-963. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14590>
12. Saeed S, Naz S, Iqbal A, Irfan M, Khan S, et al. Arteriovenous Malformations in Proximal Part of Ileum: A Case Report. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2021;59(239):706-708. DOI: <https://doi.org/10.31729/jnma.6929>
13. Hirayama Y, Takai C, Korekawa K, Saito M, Akasaka A, et al. Gastric Arteriovenous Malformation with Characteristic Endoscopic Findings. *Internal Medicine*. 2018;57(16):2341-2345. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0003-17>

References

1. Sakhin VT, Kryukov EV, Mittens OA. Anemia of chronic diseases - features of pathogenesis and attempted classification. *Pacific Medical Journal*. 2019;75(1):33-37. (In Russ.).
2. Vertkin AL, Khovasova NO, Laryushkina ED, Shamaeva KI. Anemia: A guide for practitioners. Moscow: Eksmo; 2014. (In Russ.).
3. Lapina NA, Alekseeva AA, Verшинina AD, Khruleva NA, Muradova FN, Queen of LIU. Gastrointestinal bleeding during antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease: risk factors, pathogenetic aspects, treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(3):14-23. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-14-23>
4. Rukavitsyn, OA. Anemia of chronic diseases: certain aspects of pathogenesis and treatment pathways. *Oncohematology*. 2016;11(1):37-46. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
5. Weiss G., Ganz T., Goodnough L. T. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
6. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron deficiency anemia in chronic kidney disease. *Acta Haematologica*. 2019;142(1):44-50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496492>
7. Dziegala M, Josiak K, Kasztura M, Kobak K, von Haehling S, et al. Iron deficiency as energetic insult to skeletal muscle in chronic diseases. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2018;9(5):802-815. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12314>

8. Jackson C. S., Strong R. Gastrointestinal angiodysplasia diagnosis and management // *Gastrointestinal endoscopy clin. North America*. 2017;27(1):52-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.giec.2016.08.012>
9. Kurata Yu Hayano K, Matsusaka K, Mamiya H, Uesato M, Murakami K, et al. Case Report of Duodenal Arteriovenous Malformation: Utility of Intraoperative Angiography with Indocyanin Green for Accurate Identification of Lesion. *Surgical Case Reports*. 2022;8(1):1-6. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40792-021-01356-8>
10. Yang J, Zhou Y. Combined ERCP and endoscopic ultrasonography: a new treatment for rare hemorrhage from a duodenal papillary vascular malformation. *Endoscopy*. 2021;53(3):108-109. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1202-9858>
11. Kumei T, Toya Y, Shiohata T, Kakuta F, Yanai SKumey T, et al. Gastrointestinal tract: Endoscopic injection sclerotherapy of duodenal vascular malformation in blue rubber vesicle nevus syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(6):963-963. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14590>
12. Saeed S, Naz S, Iqbal A, Irfan M, Khan S, et al. Arteriovenous Malformations in Proximal Part of Ileum: A Case Report. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2021;59(239):706-708. DOI: <https://doi.org/10.31729/jnma.6929>
13. Hirayama Y, Takai C, Korekawa K, Saito M, Akasaka A, et al. Gastric Arteriovenous Malformation with Characteristic Endoscopic Findings. *Internal Medicine*. 2018;57(16):2341-2345. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0003-17>

Информация об авторах / Information about the authors

Мамченко Инна Леонидовна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Грекова Зинаида Вячеславовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-4642>

e-mail: zina.grekova.85@mail.ru

Ярмоленко Ольга Альфредовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9362>

e-mail: Olgayarmolenka@mail.ru

Васюхина Ирина Александровна, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-9915>

e-mail: vasyhina20081978@gmail.com

Холупко Наталья Владимировна, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Inna L. Mamchenko, Assistant Lecturer at Department of Internal Diseases No.1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-5011>

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Ekaterina G. Malaeva, PhD (Med), Associate Professor, Head of Department of Internal Diseases No.1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Zinaida V. Grekova, Senior Lecturer at Department of Internal Diseases No.1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-4642>

e-mail: zina.grekova.85@mail.ru

Olga A. Yarmolenko, Senior Lecturer at Department of Internal Diseases No.1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9362>

e-mail: Olgayarmolenka@mail.ru

Irina A. Vasukhina, endocrinologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9740-9915>

e-mail: vasyhina20081978@gmail.com

Natalia V. Kholupko, endocrinologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1746-8710>

e-mail: n-ata@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Мамченко Инна Леонидовна

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Inna L. Mamchenko

e-mail: mamchenkoinnagomel@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 17.04.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 19.04.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



Инструментальный метод с оптической детекцией для оценки антимикробного потенциала материалов, используемых для медицинских масок

Н. В. Дудчик

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оптимизировать параметры тестирования антимикробной активности модифицированных нетканых материалов, используемых для изготовления медицинских масок, в отношении санитарно-показательных микроорганизмов и провести количественную оценку их антимикробного потенциала методом с оптической детекцией.

Материалы и методы. Оценка антимикробного потенциала проводили, моделируя прямой контакт материала с антимикробным импрегнированием в условиях *in vitro* методом с оптической детекцией на основании предложенного маркера T_s — времени достижения популяции микроорганизмов стационарной фазы развития в условиях периодического культивирования. Антимикробный потенциал рассчитывали по предложенной формуле и оценивали в соответствии с обоснованной количественной шкалой.

Результаты. В лабораторных условиях оптимизированы параметры тестирования антимикробной активности нетканых материалов с антимикробной обработкой оксидом цинка (ZnO) с использованием инструментального метода с оптической детекцией. Установлено, что материал, полученный с использованием электронно-лучевого напыления из активной газовой фазы, продемонстрировал более выраженный антимикробный потенциал (АМР) в отношении протестированных штаммов *Staphylococcus aureus* по сравнению с материалом, полученным путем импрегнирования *wet chemistry* из раствора в вакууме.

Заключение. Разработан инструментальный метод с оптической детекцией для количественной оценки антимикробного потенциала нетканых материалов. Обоснован критериально значимый маркер T_s (время достижения популяцией микроорганизмов стационарной фазы развития в периодической системе культивирования), предложена дискретная шкала оценки антимикробного потенциала.

Ключевые слова: маски медицинские, тест-штаммы, тестирование, антимикробный потенциал, маркеры, критериальная шкала, оптические параметры

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Провести моделирование и разработать методику оценки антимикробного потенциала нетканых полимерных материалов, модифицированных органическими и полимер-неорганическими покрытиями», договор с ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси» от 01.12.2021 г. №Х21УЗБГ-030/01, в рамках задания «Создание модифицированных органическими и полимер-неорганическими покрытиями волокнистых материалов различного функционального назначения» по договору от 15.11.2021 г. №Х21УЗБГ-030 с БРФФИ ГКНТ-Узбекистан № ГР 20220004 от 05.01.2022 г.

Для цитирования: Дудчик НВ. Инструментальный метод с оптической детекцией для оценки антимикробного потенциала материалов, используемых для медицинских масок. *Проблемы здоровья и экологии*. 2022;19(2):140–146. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-18>

Instrumental method with optical detection for evaluating the antimicrobial potential of materials used for medical mask production

Natallia V. Dudchik

Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To optimize the parameters for testing the antimicrobial activity of modified non-woven materials used for the production of medical masks against sanitary-indicative microorganisms and to quantify their antimicrobial potential using a method with optical detection.

Materials and methods. The antimicrobial potential was assessed by simulating a direct contact of the material with antimicrobial impregnation under *in vitro* conditions by the method with optical detection based on the proposed marker T_s – the time it takes for a population of microorganisms to reach the stationary phase of development under conditions of periodic cultivation. The antimicrobial potential was calculated according to the proposed formula and evaluated in accordance with a reasonable quantitative scale.

Results. In laboratory conditions, the parameters for testing the antimicrobial activity of nonwoven materials with antimicrobial treatment with zinc oxide - ZnO - using an instrumental method with optical detection have been optimized. It was found that the sample obtained using electron beam spraying from the active gas phase demonstrated more pronounced antimicrobial potential of AMP against the tested strains of *Staphylococcus aureus* compared with the sample obtained by wet chemistry impregnation from a solution in vacuum.

Conclusion. An instrumental method with optical detection for quantitative assessment of the antimicrobial potential of nonwoven materials has been developed. The criterion-significant marker T_s (the time it takes a population of microorganisms to reach the stationary phase of development in a periodic culture system) has been substantiated, and a discrete scale for assessing the antimicrobial potential has been proposed.

Keywords: *medical masks, test strains, testing, antimicrobial potential, markers, criteria scale, optical parameters*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. This work was performed within the framework of the research work "To carry out modelling and to develop a method for assessing antimicrobial potential of nonwoven polymer materials modified with organic and polymer-inorganic coatings", agreement with the Institute of Chemistry New Materials of the NAS of Belarus dated 01.12.2021 No.H21UZBG-030/01 within the task "Development of fiber materials of different functional purpose modified with organic and polymer-inorganic coatings" as per agreement dated 15.11.2021 No.H21UZBG-030/01, supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research and the State Committee on Science and Technology of the Republic of Belarus, with Uzbekistan No.GR 20220004 dated 05.01.2022.

For citation: Dudchik NV. Instrumental method with optical detection for evaluating the antimicrobial potential of materials used for medical mask production. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):140–146. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-18>

Введение

Для обеспечения безопасности в процессе оказания различных видов медицинской помощи, при работе с патогенными биологическими агентами персоналом и пациентами используются средства индивидуальной защиты, позволяющие решать проблемы профилактики внутрибольничных инфекций и предупреждения производственно-обусловленных заболеваний медицинских работников [1–3]. Полипропиленовые нетканые материалы являются наиболее распространенной основой для создания различных средств индивидуальной защиты (маски, респираторные фильтры и др.). Для придания полимерным материалам антибактериальных свойств используются различные технологические подходы. Так, применение наночастиц металлов, в частности цинка (Zn) и оксида цинка (ZnO), в качестве антибактериального компонента в составе модифицирующих средств и покрытий является весьма перспективным [4–9]. Благодаря антибактериальной активности в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий и низкой цитотоксичности они успешно применяются в широком спектре областей, в том числе в антибактериальных слоях для средств индивидуальной защиты, раневых перевязочных материалов, защитной одежды. Показано, что бактерицидный эффект

зависит от их размера, формы, морфологии, состава и стабильности наночастиц [9].

Однако стандартизованный инструментальный метод оценки антимикробных свойств материалов и химических компонентов и смесей для их импрегнирования в настоящее время отсутствует. В ряде работ приведены результаты оценки антимикробного потенциала с использованием методов диффузии в агар и метода серийных разведений [10, 11]. Несмотря на простоту и доступность, эти методы имеют ряд ограничений: не являются инструментальными, показатели воспроизводимости и повторяемости в ряде случаев не превышают 50 %, что не соответствует требованиям надлежащей лабораторной практики — *GLP*; метод диффузии в агар не может быть использован для оценки антимикробного потенциала гидрофобных и плотных полимерных материалов; результаты оценки не имеют хорошо обоснованных критериальных параметров и являются полуколичественными.

Задачей нашей работы была оптимизация параметров и разработка инструментального метода с оптической детекцией для количественной оценки антимикробного потенциала нетканого материала, импрегнированного неорганическим компонентом, используемого для изготовления медицинских масок.

Цель исследования

Оптимизировать параметры и разработать инструментальный метод с оптической детекцией для количественной оценки антимикробного потенциала нетканого материала, импрегнированного неорганическим компонентом, используемого для изготовления медицинских масок, в отношении санитарно-показательных микроорганизмов.

Материалы и методы

Объектами исследования были образцы полипропиленового нетканого материала «Акваспан» с поверхностной плотностью 100 г/см² отечественного производства, модифицированные ZnO, с использованием метода электронно-лучевого напыления из активной газовой фазы (материал 1) и методом импрегнирования Zn из раствора в вакууме *wet chemistry* (материал 2). Материалы предоставлены ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси».

В работе использовали изоляты бактерий семейства *Staphylococcaceae*: *Staphylococcus aureus* ЦГ 30-2021 и *Staphylococcus aureus* ЦГ 21-2021, выделенные в ходе изучения микробных профилей средств индивидуальной защиты персонала лечебных стационаров организаций здравоохранения г. Минска в весенне-летний период 2021 г. Прослеживаемость фенотипических свойств штаммов в рабочей коллекции республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» обеспечивалась процедурой криохранения. Изоляты демонстрировали стабильность культурально-морфологических и биохимических признаков в процессе многократных пассажей культивирования.

Дизайн модельного эксперимента. Проведено по 5 серий экспериментов для оценки антимикробного потенциала материала 1 и материала 2. В каждой серии антимикробный потенциал изучали в условиях прямого контакта образцов материалов со стандартизированной суспензией тест-культур. Культивирование тест-штаммов проводили при температуре 35–37 °С в течение 18–30 ч до достижения стационарной фазы роста на оптимизированной среде следующего состава: мясopептонный бульон — 500 мл, глюкоза — 10,0 г; CaCO₃ — 1,0 г; MgSO₄ — 0,2 г; CaCl₂ — 0,02 г; FeCl₃ — 0,02 г; раствор микроэлементов 10 % — 0,01 мл на 1000,0 мл; pH — 7,2–7,4. Инокуляцию проводили путем внесения суспензии микроорганизмов (3 объемных %) с начальной концентрацией 10⁹ КОЕ/см³ в колбы объемом 500 см³ с 250 см³ среды культивирования указанного состава. В условиях соблюдения правил асептики в колбы вносили образцы материалов размером 3,5 × 3,5 см. Контролем служи-

ла питательная среда с суспензией тест-штамма и образцом материала без антимикробного покрытия такого же размера. Во время эксперимента проводили измерения оптической плотности культуры путем отбора 2 см³ в начале опыта и через каждый час, соблюдая правила асептики. Измерения проводили на спектрофотометре Hitachi U-5100 при длине волны λ = 540 нм, длина оптического пути — 1 см. За окончательный результат измерения принимали среднее арифметическое значение результатов трех параллельных измерений.

В работе использовали средства измерений и испытательное оборудование, должным образом поверенные и калиброванные в соответствии с [12]. Дизайн и проведение исследований соответствовали требованиям надлежащей лабораторной практики.

Для количественной оценки антимикробного действия введен термин «антимикробный потенциал» и обоснован показатель *AMP*, рассчитываемый по формуле (1):

$$AMP = (Ts_2 - Ts_1) / Ts_1 \times 100 \%, (1)$$

где Ts_1 — время наступления стационарной фазы в контроле с внесением образца материала без импрегнирования ZnO, ч;

Ts_2 — время наступления стационарной фазы в опыте с внесением образца материала с импрегнированием ZnO, ч.

Мы предлагаем следующую количественную шкалу оценки *AMP*: менее 25 % — слабый антимикробный потенциал; от 25 до 50 % — умеренно выраженный антимикробный потенциал; от 50 до 75 % — выраженный антимикробный потенциал; более 75 % — сильный антимикробный потенциал в отношении тест-штамма.

Результаты и обсуждение

Ранее нами было показано, что в процессе использования масок медицинскими работниками происходит значительное изменение их микробного статуса. Установлено, что бионагрузка масок медицинских из нетканого материала до использования составляла ≤ 20 КОЕ/г [13]. После использования в течение 2 ч данный показатель увеличился до 255–1720 КОЕ/г, в отдельных случаях достигая значения более 4000 КОЕ/г, при этом бактерии семейства *Staphylococcaceae* рода *Staphylococcus* составляли более 65 %. Фенотипические признаки выделенных изолятов демонстрировали значительный потенциал агрессии, в частности по показателям пленкообразования, гемолиза, способности к длительной персистенции, модификации факторов патогенности и антагонистической активности, что является неблагоприятным прогностическим признаком [13]. Поэтому производство нетка-

ных материалов с заданными антимикробными свойствами является весьма актуальной и научно значимой задачей, включающей и разработку стандартизованного метода оценки антимикробного потенциала медицинских масок.

Оценка антимикробных эффектов химических и физических факторов в условиях модельного эксперимента может проводиться с использованием ряда эффективных биомаркеров (культуральных, тинкториально-морфологических, метаболических, динамических и др.), объективно отражающих характер и выраженность биологического действия [14–16].

При разработке инструментального оптического метода в качестве критериально значимого параметра целесообразно использование маркера времени наступления стационарной фазы развития популяции в периодической культуре, что может быть оценено по оптической плотности суспензии микроорганизмов [14].

В ходе разработки метода была определена оптимальная технология проведения тестирования, которая включала следующие этапы: подбор тест-микроорганизмов и подготовка рабочей культуры; подготовка оптимизированной среды культивирования; инокулирование среды культивирования оптимизированного состава тест-штаммами до оптимальной конечной концентрации в колбах в объеме 25–50 мл; экспонирование нетканым материалом; инкубирование при оптимальных параметрах.

Прежде всего, была проведена оптимизация состава сред культивирования для бактерий семейства *Staphylococcaceae*, являющихся основными контаминантами масок в процессе их использования. Мы исходили из того, что химический состав питательных сред должен обеспечить нормальное развитие тест-культуры, но при этом не должен маскировать ингибирующее действие. Среда должна быть прозрачна, бесцветна

(или слегка окрашена), что наиболее характерно для полусинтетических сред. Наши исследования показали, что при росте тест-штаммов микроорганизмов на полных средах ингибирующее действие проявляется не в полной мере, а также может привести к явлению диауксии, когда развитие популяции тест-штамма описывается не классической S-образной кривой, а имеет атипичную форму с одной или несколькими переходными (временными) стационарными фазами. В таком случае использование показателя T_s (стационарная фаза) в качестве маркера оценки будет неприемлемо [17].

Показатель pH сред для культивирования составил 7,2–7,4, что является оптимальным для проведения количественной оценки. Буферная емкость оптимизированной среды позволяет поддерживать значение pH в оптимальном диапазоне 7,2–7,4 в течение культивирования тест-культур [18].

При оптимизации параметров проведения теста выявлено, что оптимальным является измерение оптической плотности аналитического материала, содержащего суспензию тест-штаммов бактерий семейства *Staphylococcaceae* в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/см³, на питательной полусинтетической солевой среде при длине волны $\lambda = 540$ нм и длине оптического пути 1 см. Показано, что измерение оптической плотности при длине волны $\lambda = 540$ нм было наиболее оптимальным. При этом время наступления стационарной фазы популяции различалось для изученных изолятов тест-культур.

Графики развития популяции тест-штаммов в условиях экспозиции неткаными материалами представлены на рисунках 1 и 2.

Результаты оценки антимикробных потенциалов нетканых материалов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки показателя AMP нетканых материалов на бактериальные тест-штаммы *Staphylococcus aureus* ($X \pm \sigma$, $n = 15$)

Table 1. Results of the assessment of the AMP parameter of nonwoven materials in *Staphylococcus aureus* bacterial test-stains ($X \pm \sigma$, $n = 15$)

Материал	Показатели			Оценка
	Ts1 (контроль)	Ts2	AMP	
<i>Staphylococcus aureus</i> ЦГ 21-2021				
Материал 1	18 ± 0,5 ч	28,0 ± 1* ч	56 %	Выраженный антимикробный потенциал
Материал 2	18 ± 0,5 ч	24,0 ± 1* ч	33 %	Умеренно выраженный антимикробный потенциал
<i>Staphylococcus aureus</i> HC 30-2021				
Материал 1	16,8 ± 0,5 ч	22,0 ± 0,5* ч	31 %	Умеренно выраженный антимикробный потенциал
Материал 2	16,8 ± 0,5 ч	20,6 ± 1* ч	23 %	Слабый антимикробный потенциал

* Статистически значимое различие средних значений в опыте и контроле ($p < 0,05$)

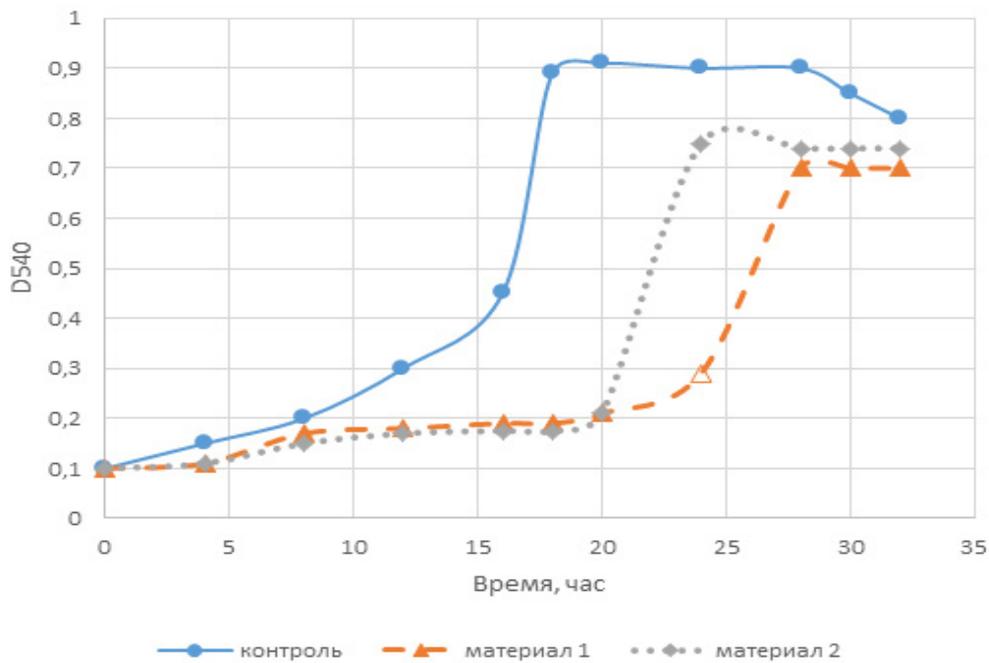


Рисунок 1. Графики развития популяции штамма *S. aureus* ЦГ 21-2021 в присутствии образцов нетканых материалов 1 и 2
 Figure 1. Charts of the development of *S. aureus* HC 21-2021 stain populations in the presence of nonwoven material samples 1 and 2

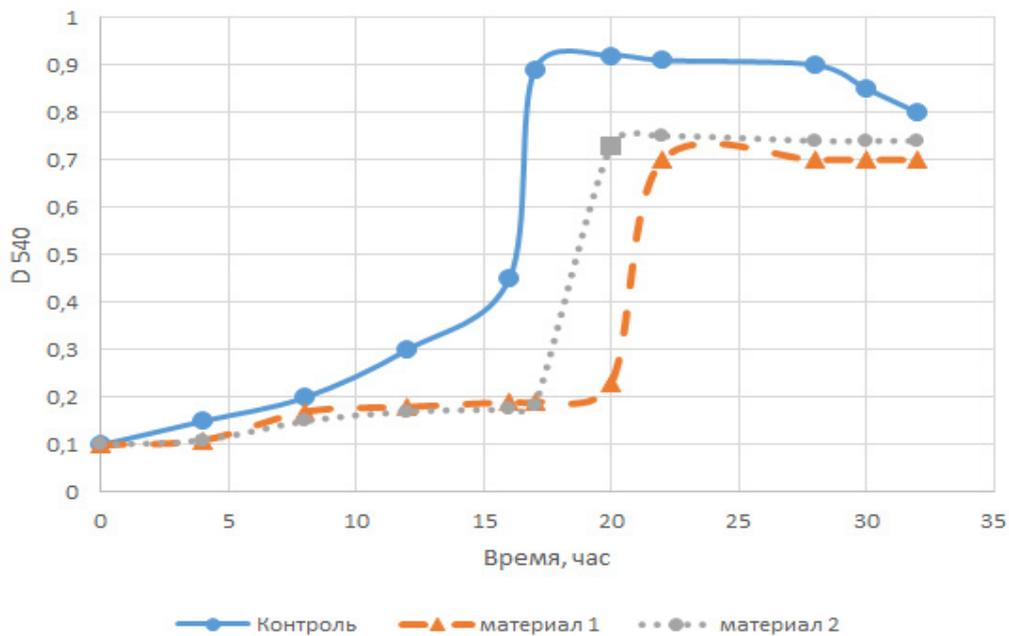


Рисунок 2. Графики развития популяции штамма *S. aureus* ЦГ 30-2021 в присутствии образцов нетканых материалов 1 и 2
 Figure 2. Charts of the development of *S. aureus* HC 30-2021 stain populations in the presence of nonwoven material samples 1 and 2

Стандартные отклонения измерений σ составляли 2,8–4,2 %, что является приемлемым для получения достоверных результатов в условиях внутрилабораторного тестирования.

Установлено, что материал 1 (метод электронно-лучевого напыления ZnO из активной газовой фазы) продемонстрировал более выраженный антимикробный потенциал (AMP)

в отношении протестированных штаммов *Staphylococcus aureus* по сравнению с материалом 2 (метод импрегнирования Zn wet chemistry из раствора в вакууме). Необходимо также подчеркнуть, что тест-штаммы проявили различную чувствительность / устойчивость к воздействию импрегнированного нетканого материала, импрегнированного биоцидами на основе ZnO. Так,

штамм *Staphylococcus aureus* ЦГ 30-2021, для которого ранее были подтверждены высокие показатели способности к образованию биопленок, выраженные гемолитическая и лецитиназная активности, способность к длительной персистенции, более чем в 1,3–1,7 раза был более устойчив к воздействию биоцида, что зависело также от технологии модификации нетканых материалов.

Заключение

Показано, что изоляты условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из объектов среды обитания человека, являются эффективными тест-моделями для оценки антимикробной

активности нетканых материалов, импрегнированных биоцидами на основе ZnO. Использование в модельном эксперименте изолятов микроорганизмов, выделенных из природной среды, расширяет арсенал лабораторных методов и позволяет получить более полную и объективную оценку антимикробного потенциала, оптимизировать технологию изготовления модифицированных материалов. При этом изоляты с наиболее выраженным комплексом потенциала патогенности, такими как гемолитическая и лецитиназная активности, выраженные факторы персистенции, способность образовывать биопленки, были наиболее устойчивы к действию биоцидов на основе ZnO.

Список литературы

- Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;(8):434-436. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X)
- Tcharkhtchi A, Abbasnezhad N, Zarbini Seydani M, Zirak N, Farzaneh S, Shirinbayan M. An overview of filtration efficiency through the masks: Mechanisms of the aerosols penetration. *Bioactive Materials*. 2021;(6):106-122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.002>
- Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, Hua X, Welburn SC, Leptihn S. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Front Med*. 2020;(7):420. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00420>
- Valdez-Salas B, Beltran-Partida E, Cheng N, Salvador-Carlos J, Valdez-Salas EA, Curiel-Alvarez M et al. Promotion of Surgical Masks Antimicrobial Activity by Disinfection and Impregnation with Disinfectant Silver Nanoparticles. *Int J of Nanomedicine*. 2021;(16):2689-2702. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S301212>
- Li Y, Leung P, Yao L, Song QW, Newton E. Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles. *J Hosp. Infect*. 2006;62(1):58-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.04.015>
- Lee-Yae Tan, Lee Tin Sin, Soo-Tueen Bee. A review of antimicrobial fabric containing nanostructures metal-based compound. *J Vinyl Addit Technol*. 2019;(25):E3-E27. DOI: <https://doi.org/10.1002/vnl.21606>
- Roman LE, Gomez ED, Solis JL, Gomez MM. Antibacterial Cotton Fabric Functionalized with Copper Oxide Nanoparticles. *Molecules*. 2020;25(24):1-21. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25245802>
- Tiwari V, Mishra N, Gadani K, Solanki PS, Shah NA, Tiwari M. Mechanism of Anti-bacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticle Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2018 Jun 6;9:1218. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01218>
- Gudkov SV, Burmistrov DE, Serov DA, Rebezov MB, Semenova AA, Lisitsyn AB. A Mini Review of Antibacterial Properties of ZnO Nanoparticles. *Front. Phys*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.641481>
- Gayathri Pullangott, Uthradevi Kannan, Gayathri S, Degala Venkata Kiran, Shihabudheen M. Maliyekkal. A comprehensive review on antimicrobial face masks: an emerging weapon in fighting pandemics (Review Article). *RSC. Adv*. 2021;(11):6544-6576. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA10009A>
- Jiang L, Wang F, Han F, Prinyawiwatkul W, No H K, Ge B. Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antimicrobial activity of water-soluble chitosan derivatives. *J Appl Microbiol*. 2013;114(4):956-963. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12111>
- ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий. Введ. 01.09.2019. Москва: Изд-во стандартов; 2019. 26 с.
- Сычик СИ, Дудчик НВ, Емельянова ОА, Жабровская АИ, Табелева НН, Бруй ГН и др. Оценка эффективности технологии дезинфекции средств индивидуальной защиты на основе генерирования аэрозолей кислородоактивных соединений. В: Коронавирусная инфекция 2021: фундаментальные, клинические и эпидемиологические аспекты: сб. науч. материалов Респ. Межведомств. рабочей группы по преодолению COVID-19. Минск: Беларуская навука; 2021. с. 182-195.
- Dudchik NV, Sychik SI, Shevlyakov VV. Prokaryotic test models for environmental ecotoxicological research: prospects and classification (review). *Theor Appl Ecol*. 2018;4(4):5-12. DOI: <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-4-005-012>
- Дудчик НВ. Изучение свойств консорциума почвенных микроорганизмов как тест-объектов для оценки интегральной токсичности. *Гигиена и санитария*. 2012;91(5):82-84.
- Дудчик НВ, Щербинская ИП, Трейлиб ВВ, Янецкая СА, Будкина ЕА, Шедикова ОЕ. Оценка цитотоксического действия солей свинца с использованием ферментных тест-систем. *Здравоохранение*. 2010;(11):45.
- Дудчик НВ, Шевляков ВВ. Антимикробные свойства биологически активных веществ растений и методы их оценки. Минск: РИВШ; 2014. 166 с.
- Методы общей бактериологии. В 3 т. Под ред. Ф. Герхардта [и др.]; пер. с англ. под ред. ЕН Кондратьевой, ЛВ Калакуцкого. Москва; 1984. Т. 3.

References

- Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020;(8):434-436. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30134-X)
- Tcharkhtchi A, Abbasnezhad N, Zarbini Seydani M, Zirak N, Farzaneh S, Shirinbayan M. An overview of filtration efficiency through the masks: Mechanisms of the aerosols penetration. *Bioactive Materials*. 2021;(6):106-122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.002>
- Manohar P, Loh B, Nachimuthu R, Hua X, Welburn SC, Leptihn S. Secondary bacterial infections in patients with viral pneumonia. *Front Med*. 2020;(7):420. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00420>

4. Valdez-Salas B, Beltran-Partida E, Cheng N, Salvador-Carlos J, Valdez-Salas EA, Curiel-Alvarez M et al. Promotion of Surgical Masks Antimicrobial Activity by Disinfection and Impregnation with Disinfectant Silver Nanoparticles. *Int J of Nanomedicine*. 2021;(16):2689-2702.
DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S301212>
5. Li Y, Leung P, Yao L, Song QW, Newton E. Antimicrobial effect of surgical masks coated with nanoparticles. *J Hosp Infect*. 2006;62(1):58-63.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.04.015>
6. Lee-Yae Tan, Lee Tin Sin, Soo-Tueen Bee. A review of antimicrobial fabric containing nanostructures metal-based compound. *J Vinyl Addit Technol*. 2019;(25):E3-E27.
DOI: <https://doi.org/10.1002/vnl.21606>
7. Roman LE, Gomez ED, Solis JL, Gomez MM. Antibacterial Cotton Fabric Functionalized with Copper Oxide Nanoparticles. *Molecules*. 2020;25(24):1-21.
DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25245802>
8. Tiwari V, Mishra N, Gadani K, Solanki PS, Shah NA, Tiwari M. Mechanism of Anti-bacterial Activity of Zinc Oxide Nanoparticle Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Front Microbiol*. 2018 Jun 6;9:1218.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01218>
9. Gudkov SV, Burmistrov DE, Serov DA, Rebezov MB, Semenova AA, Lisitsyn AB. A Mini Review of Antibacterial Properties of ZnO Nanoparticles. *Front. Phys*. 2021.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphy.2021.641481>
10. Gayathri Pullangott, Uthradevi Kannan, Gayathri S, Degala Venkata Kiran, Shihabudheen M. Maliyekkal. A comprehensive review on antimicrobial face masks: an emerging weapon in fighting pandemics (Review Article). *RSC. Adv*. 2021;(11):6544-6576.
DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA10009A>
11. Jiang L, Wang F, Han F, Prinyawiwatkul W, No H K, Ge B. Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antimicrobial activity of water-soluble chitosan derivatives. *J Appl Microbiol*. 2013;114(4):956-963.
DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.12111>
12. GOST ISO/IEC 17025-2019. Interstate standard. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. Input. 09.01.2019. Moscow: Publishing House of Standards; 2019. 26 p. (In Russ.).
13. Sychik SI, Dudchik NV, Emelyanova OA, Zhabrovskaya AI, Tabeleva NN, Brui GN. Evaluation of the effectiveness of technologies for disinfection of personal protective equipment based on the generation of aerosols of oxygen-active compounds. In: Coronavirus infection 2021: fundamental, introductory and epidemiological aspects: Sat. scientific Rep materials. Interdepartmental. working group on combating COVID-19: under the general. Minsk; 2021. p. 182-195. (In Russ.).
14. Dudchik NV, Sychik SI, Shevlyakov VV. Prokaryotic test models for environmental ecotoxicological research: prospects and classification (review). *Theor. Appl. Ecol*. 2018;4(4):5-12.
DOI: <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2018-4-005-012>
15. Dudchik NV. Study of the properties of a consortium of soil microorganisms as test objects for assessing the integral toxicity. *Hygiene and sanitation*. 2012;91(5):82-84. (In Russ.).
16. Dudchik NV, Shcherbinskaya IP, Treilib VV, Yanetskaya SA, Budkina EA, Shedikova OE. Evaluation of the cytotoxic effect of lead salts using enzyme test systems. *Healthcare*. 2010;(11):45. (In Russ.).
17. Dudchik NV, Shevlyakov VV. Antimicrobial properties of biologically active substances of plants and methods for their evaluation. Minsk; 2014. 166 p. (In Russ.).
18. Methods of general bacteriology. In 3 vol. Ed. F. Gerhardt [and others]; per. from English. ed. EN. Kondratieva, LV Kalakutsky. Moscow; 1984. Vol. 3. (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Дудчик Наталья Владимировна, д.биол.н., доцент, заведующий лабораторией микробиологии, РУП «Научно-практический центр гигиены», Минск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>
e-mail: micro_sanitary@rspch.by; n_dudchik@mail.ru; n_dudchik@tut.by

Natallia V. Dudchik, DBiolSc, Associate Professor, Head of the Microbiology Laboratory, Scientific and Practical Center for Hygiene
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5877-9307>
e-mail: micro_sanitary@rspch.by; n_dudchik@mail.ru; n_dudchik@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дудчик Наталья Владимировна
e-mail: n_dudchik@mail.ru; n_dudchik@tut.by

Natallia V. Dudchik
e-mail: n_dudchik@mail.ru; n_dudchik@tut.by

Поступила в редакцию / Received 16.02.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 16.03.2022

Принята к публикации / Revised 21.06.2022



GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY

ISBN 978-985-588-260-3



9 789855 882603