

А. А. Гаврусев

N-АЦЕТИЛЦИСТЕИН: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Представлен обзор литературных данных о перспективах применения ацетилцистеина в терапии инфекций мочевыводящих путей. Кроме известного муколитического эффекта АЦЦ обладает антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Ряд исследований выявили у АЦЦ способность подавлять развитие бактериальных биопленок, что имеет значение в лечении хронических инфекций, в том числе мочевыводящих путей. Также в исследованиях продемонстрирована противовоспалительная активность АЦЦ, выраженная в снижении выработки интерлейкинов. Представляет интерес свойство АЦЦ подавлять уреазу *Proteus mirabilis*, одного из основных возбудителей назокомиальной инфекции в урологии. Данное свойство АЦЦ может быть использовано в профилактике инфекции, ассоциированной с мочевыми катетерами и инкрустациями мочеточниковых стентов.*

Ключевые слова: ацетилцистеин (АЦЦ), инфекция мочевыводящих путей (ИМП), бактериальные биопленки, инфекция, ассоциированная с мочевыми катетерами и стенками.

A. A. Gavrusev

N-ACETYL CYSTEINE: POSSIBILITIES AND PROSPECTS FOR USE IN URINARY TRACT INFECTIONS

*A review of literature data on the prospects for the use of acetylcysteine in the treatment of urinary tract infections is presented. In addition to the well-known mucolytic effect, ACC has antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant properties. A number of studies have revealed the ability of ACC to suppress the development of bacterial biofilms, which is important in the treatment of chronic infections, including urinary tract infections. Studies have also demonstrated the anti-inflammatory activity of ACC, expressed in a decrease in the production of interleukins. Of interest is the property of ACC to suppress urease *Proteus mirabilis*, one of the main causative agents of nosocomial infection in urology. This property of ACC can be used in the prevention of infections associated with urinary catheters and ureteral stents incrustations.*

Key words: N-acetylcysteine (NAC), urinary tract infection (UTI), bacterial biofilms, catheter-associated infections, ureteral stent-associated infections.

Частота инфекций мочевыводящих путей (ИМП) по различным данным составляет до 40 % госпитальной инфекции. Проблема ИМП заключается в рецидивирующем течении и постоянно возрастающей резистентности возбудителей к антибиотикам вследствие их широкого применения. По данным зарубежных авторов от 20 до 50 % назначенных в больницах антибиотиков либо не нужны, либо использованы

не по показаниям [1]. Также одной из нерешенных проблем урологии является инфекция, ассоциированная с мочевыми катетерами и стенками, поскольку она тесно связана с феноменом бактериальных пленок, эффективное лечение которых не разработано. В связи с этим особую актуальность имеют исследования альтернативных методов лечения инфекций, в том числе мочевыводящих путей.

В терапии инфекционной патологии N-ацетилцистеин (N-АЦЦ, АЦЦ) представляет интерес как препарат, обладающий антибактериальными, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

АЦЦ – препарат, одобренный FDA и признанный ВОЗ в качестве лекарственного средства, широко используемого для лечения передозировки ацетаминофена (парацетамола) и в качестве муколитического средства при заболеваниях органов дыхания. В некоторых странах N-АЦЦ используют в виде биологически активной пищевой добавки, обладающей антиоксидантными свойствами. Основная роль АЦЦ связана с его антиоксидантной и противовоспалительной активностью, которая способствует поддержанию клеточного окислительно-восстановительного баланса. По этой причине его терапевтический потенциал касается ряда заболеваний, этиологию которых связывают с окислительным стрессом [2].

Возможности АЦЦ как противоинфекционного препарата

Большое значение в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса имеет оксидативный стресс. Одним из факторов его развития является нарушение метаболизма глутатиона. Для внутриклеточного синтеза глутатиона необходима аминокислота цистеин, дефицит которой в клетке нельзя восполнить извне, так как она быстро метаболизируется в плазме крови до цистина, токсичного в высоких концентрациях. Ацетилцистеин способен проникать внутрь клетки, где он деацетируется с образованием L-цистеина, обеспечивая в дальнейшем синтез глутатиона. Кроме того, АЦЦ является прямым антиоксидантом, нейтрализующим активные формы кислорода (АФК). Противовоспалительное действие АЦЦ обусловлено воздействием его на транскрипционный ядерный фактор NF-κB и другие факторы, играющие ведущую роль в патогенезе многих хронических воспалительных процессов и в регуляции иммунных реакций. АЦЦ снижает продукцию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-1β, IL-8, IL-6), уменьшая хемотаксическую миграцию моноцитов, снижает уровень C-реактивного белка и ферритина [3].

Одним из перспективных направлений в исследовании АЦЦ является изучение его антибактериальной активности. Известно, что пато-

генез хронического инфекционного процесса тесно связан с образованием бактериями биопленок. Проблема неэффективности лечения биопленочной инфекции не может быть решена без разработки эффективных методов деградации мукополисахаридного матрикса биопленок. АЦЦ является одним из веществ, способных предотвращать образование или разрушать уже появившиеся бактериальные биопленки.

К настоящему времени наиболее полно изучены антибактериальные свойства АЦЦ при лечении заболеваний легких и лор-органов. Ацетилцистеин имел высокую активность в отношении биопленок *Pseudomonas aeruginosa*, которая является одним из основных возбудителей хронических инфекций дыхательных путей, в том числе при муковисцидозе. АЦЦ был высокоэффективен и в отношении смешанных биопленок, продуцируемых штаммами пневмококка и нетипируемой гемофильной палочкой, которые являются основными возбудителями острого среднего отита [4, 5]. Исследовано влияние АЦЦ и на возбудителей инфекционных заболеваний кожи, желудка (*Helicobacter pylori*) [6]. Муколитическое свойство АЦЦ обусловлено способностью SH группы разрывать дисульфидные связи мукопротеинов, входящих в состав матрикса биопленок.

АЦЦ может применяться перорально, внутривенно, внутримышечно и местно (для инстилляций), что позволяет использовать его как для системной, так и для местной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. После перорального приема 1200 мг АЦЦ максимальная концентрация его в плазме крови наблюдается через 1,5–2 часа. Метаболизм АЦЦ происходит в стенке кишечника и в печени. АЦЦ может быть окислен до дисульфида, диацетилцистина. Продуктами полного метаболизма являются цистеин, цистин, неорганический сульфат и глутатион [7]. Установлено, что пероральное введение 1,2 и 2,4 г АЦЦ в день здоровым добровольцам приводило к увеличению концентрации дисульфида глутатиона в крови, показывая, что ацетилцистеин в этих дозах действует как прооксидант [8]. Период полувыведения составляет около 6 часов. После однократной пероральной дозы 100 мг ацетилцистеина в моче в течение 24 ч обнаруживалось от 13 до 38 % общей дозы. Токсичность препарата крайне низкая, он разрешен к применению у детей с двух лет.

Применение АЦЦ в терапии инфекций мочевых путей

От 65 до 90 % ИМП связывают с **биопленками** [9, 10], развитие которых является ключевым фактором патогенеза хронических, рецидивирующих инфекций, таких как бактериальный простатит, пиелонефрит, цистит, катетер-ассоциированная инфекция [11].

В исследованиях доказано, что АЦЦ ингибировал рост биопленок четырех штаммов *E. coli*, наиболее распространенного возбудителя ИМП, в 30–70 % случаев. Ингибирующая концентрация ацетилцистеина при этом была от 0,5 до 4 мг/мл. Авторы отмечают, что данная концентрация препарата в моче может быть легко достигнута при пероральном приеме АЦЦ. Антибактериальный эффект усиливался при комбинации АЦЦ и фосфомицина в дозе 2000 мг/мл и достигал эффекта в 80 % [12]. В другом исследовании АЦЦ значительно (на 19,6–39,7 %) сокращал образование биопленок различных штаммов *E. coli*, а минимальная ингибирующая биопленки концентрация ацетилцистеина при этом колебалась от 30 до 125 мг/л [13]. В экспериментах установлено, что применение АЦЦ как отдельно, так и в комбинации с цiproфлоксацином приводило к значительному ингибированию образования биопленок на слизистой оболочке мочевого пузыря. АЦЦ предотвращал инвазию эпителия несколькими клиническими штаммами уропатогенной *E. coli* и *E. faecalis*, не проявляя при этом цитотоксичности в отношении эпителиальных клеток мочевого пузыря. Применение АЦЦ приводило к снижению числа КОЕ/мл бактерий, подтверждая, что ацетилцистеин может эффективно разрушать уже сформированные биопленки и уничтожать бактерии внутри ее матрицы [14]. Исследовали применение АЦЦ в качестве средства предоперационной профилактики ИМП. Результаты этого исследования показали, что АЦЦ в дозировке 200 мг в день 7 дней внутрь в комбинации с маннозой также эффективен в качестве средства для профилактики ИМП перед инвазивным уродинамическим исследованием, как и прулифлоксацин [15]. О применении АЦЦ в лечении острой ИМП удалось найти лишь одно исследование. Препарат назначали перорально в течение 5 дней в дозе от 600 до 900 мг/сут одновременно с антибиотикотерапией в группе из 35 детей с острым пиелонефритом. Не было получено достоверных различий в уровнях прокальцитонина, лейкоци-

тов, С-реактивного белка, креатинина по сравнению с результатами лечения в группе антибиотикотерапии без АЦЦ. Авторы предположили, что короткий курс АЦЦ в малых дозах обладает недостаточным эффектом для снижения маркеров воспаления при остром пиелонефрите у детей [16].

Инфекции, ассоциированные с мочевыми катетерами и стентами, являются актуальной и нерешенной урологической проблемой. Данные инфекции тесно связаны с образованием биопленок и могут возникать уже через 24 часа после постановки катетера. Такие инфекции обычно не поддаются лечению только антибиотиками, а единственным способом устранения инфекции может быть только удаление катетера, которое часто невозможно выполнить.

В эксперименте Aslam S. и соавт. установлено, что АЦЦ оказывает подавляющее действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии биопленок катетеров. Минимальные ингибирующие концентрации ацетилцистеина – 5–10 мг/мл, а в концентрации 80 мг/мл препарат обладал не только бактерицидным действием на 99,9 % бактерий, но и фунгистатическим на кандиды. В данном эксперименте воздействие АЦЦ проявлялось в значительном снижении количества жизнеспособных бактерий и нарушении структуры биопленок на катетерах [17]. El-Feky M. и соавт. изучали действие N-АЦЦ и цiproфлоксацина отдельно и в комбинации на *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus vulgaris*, полученных с поверхности уретеральных стентов. Комбинация цiproфлоксацин/N-АЦЦ (ингибирующая концентрация ацетилцистеина 2 и 4 мг/мл) показала самый высокий ингибирующий эффект на образование биопленок (94–100 %), а также наибольшее разрушающее действие на уже сформированные биопленки катетеров [18]. В недавнем исследовании Manoharan A. и соавт. (2023) впервые установлено свойство АЦЦ в концентрации всего 1 ммоль/л ингибировать уреазу клинических изолятов *Proteus mirabilis*. Воздействие уреазы, продуцируемой различными уропатогенными бактериями, приводит к повышению pH мочи, оседанию кристаллов гидроксипатита и струвита на эпителии мочевых путей и поверхности катетеров. В эксперименте АЦЦ подавлял активность уреазы, что снижало концентрацию ионов кальция, магния, фосфатов

в биопленках, предотвращало инкрустацию катетера *in vitro*. Также в исследовании продемонстрирована противовоспалительная активность АЦЦ, выраженная в снижении выработки IL-6, IL-8 и IL-1 β [19]. Несмотря на проведенные экспериментальные исследования противoinфекционной активности АЦЦ в доступных литературных источниках нами не найдено рекомендации по клиническому применению ацетилцистеина в лечении ИМП, связанной с биопленками и катетер-ассоциированной инфекции.

Разработка рекомендаций по практическому применению АЦЦ в урологии остается актуальной проблемой. Анализ имеющихся литературных данных позволил нам выделить перспективные и неизученные вопросы применения АЦЦ в терапии ИМП. Во-первых, необходимо дальнейшее изучение антибактериального действия АЦЦ и комбинации его с антибиотиками на различные возбудители мочевых инфекций, в том числе на биопленки. Во-вторых, необходимо исследовать эффективность разных способов введения и дозировок препарата, влияние их на уровень маркеров воспаления и оксидативного стресса при ИМП, в том числе при пиелонефрите. В-третьих, необходимо изучить перспективы клинического применения АЦЦ для профилактики и лечения инфекций, связанных с мочевыми катетерами и стенками.

Литература

1. *Hulscher, M. E. J. L., Grol R. P. T. M., Van Der Meer J. W. M.* Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 167–175.
2. *The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress / G. Raghu, M. Berk, P. Campochiaro // Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202–1224.
3. *Saddadi, F., Alatab S., Pasha F.* The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis / *F. Saddadi, S. Alatab, F. Pasha [et al.] // Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 66.
4. *Domenech, M., García E.* N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Non-typeable *Haemophilus influenzae* / *M. Domenech, E. García // Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. e01992–16.
5. *Zhao, T., Liu Y.* N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* / *T. Zhao, Y. Liu // BMC Microbiol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 140.
6. *Cammarota, G., Branca G., Ardito F.* Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial / *G. Cammarota, G. Branca, F. Ardito*

[et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 817–820.

7. *Olsson, B., Johansson M., Gabrielsson J.* Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine / *B. Olsson, M. Johansson, J. Gabrielsson [et al.] // Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 34. – P. 77–82.

8. *Szkudlarek, U., Zdziechowski A., Witkowski K.* Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects / *U. Szkudlarek, A. Zdziechowski, K. Witkowski // Pulmonary pharmacology & therapeutics.* – 2004. – Vol. 17. – P. 155–162.

9. *Costerton, J. W.* Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 50–52.

10. *Перепанова, Т. С.* Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике / *Т. С. Перепанова // Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 4. – С. 18–27.

11. *Tenke, P., Köves B., Nagy K.* Update on biofilm infections in the urinary tract / *P. Tenke, B. Köves, K. Nagy [et al.] // World. J. Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 51–57.

12. *Marchese, A., Bozzolasco M., Gualco L.* Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms / *A. Marchese, M. Bozzolasco, L. Gualco [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22, suppl. 2. – P. S95–100.

13. *Naves, P., del Prado G., Huelves L., Rodríguez-Cerrato V., Ruiz V., Ponte M. C.* Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains / *P. Naves, G. del Prado, L. Huelves, V. Rodríguez-Cerrato, V. Ruiz, M. C. Ponte [et al.] // J. Hosp. Infect.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 165–70.

14. *Manoharan, A., Ognenovska S., Paino D.* N-acetylcysteine protects bladder epithelial cells from bacterial invasion and displays antibiofilm activity against urinary tract bacterial pathogens / *A. Manoharan, S. Ognenovska, D. Paino // Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 900.

15. *Palleschi, G., Carbone A., Zanello P. P.* Prospective study to compare antibiosis versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation / *G. Palleschi, A. Carbone, P. P. Zanello // Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* – 2017. – Vol. 89. – P. 1.

16. *Allameh, Z., Karimi A., Tabatabaei, R. S.* Effect of N-acetylcysteine on inflammation biomarkers in pediatric acute pyelonephritis: A randomized controlled trial / *Z. Allameh, A. Karimi, R. S. Tabatabaei [et al.] // Iran. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 454–462.

17. *Aslam, S., Darouiche R. O.* Role of antibiofilm-antimicrobial agents in control of device-related infections / *S. Aslam, R. O. Darouiche // Int J Artif Organs.* – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 752–758.

18. *El-Feky, M. A., El-Rehewy M. S., Hassan M. A.* Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces / *M. A. El-Feky, M. S. El-Rehewy, M. A. Hassan [et al.] // Pol. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, № 3. – P. 261–7.

19. *Manoharan, A., Farrell J., Aldilla V. R.* N-acetylcysteine prevents catheter occlusion and inflammation in catheter associated-urinary tract infections by suppressing urease activity / *A. Manoharan, J. Farrell, V. R. Aldilla [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1–19.

References

1. *Hulscher, M. E. J. L., Grol R. P. T. M., Van Der Meer J. W. M.* Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach / M. E. J. L. Hulscher, R. P. T. M. Grol, J. W. M. Van Der Meer // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, № 3. – P. 167–175.
2. *The multifaceted therapeutic role of N-acetylcysteine (NAC) in disorders characterized by oxidative stress / G. Raghu, M. Berk, P. Campochiaro // Curr Neuropharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 8. – P. 1202–1224.
3. *Saddadi, F., Alatab S., Pasha F.* The effect of treatment with N-acetylcysteine on the serum levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients on hemodialysis / F. Saddadi, S. Alatab, F. Pasha [et al.] // *Saudi J Kidney Dis Transpl.* – 2014. – Vol. 25, № 1. – P. 66.
4. *Domenech, M., García E.* N-Acetyl-L-Cysteine and Cysteamine as New Strategies against Mixed Biofilms of Nonencapsulated *Streptococcus pneumoniae* and Non-typeable *Haemophilus influenzae* / M. Domenech, E. García // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61, № 2. – P. e 01992–16.
5. *Zhao, T., Liu Y.* N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* / T. Zhao, Y. Liu // *BMC Microbiol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 140.
6. *Cammarota, G., Branca G., Ardito F.* Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant *Helicobacter pylori*: a clinical trial / G. Cammarota, G. Branca, F. Ardito [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 9. – P. 817–820.
7. *Olsson, B., Johansson M., Gabrielsson J.* Pharmacokinetics and bioavailability of reduced and oxidized N-acetylcysteine / B. Olsson, M. Johansson, J. Gabrielsson [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 34. – P. 77–82.
8. *Szkudlarek, U., Zdziechowski A., Witkowski K.* Effect of inhaled N-acetylcysteine on hydrogen peroxide exhalation in healthy subjects / U. Szkudlarek, A. Zdziechowski, K. Witkowski [et al.] // *Pulmonary pharmacology & therapeutics.* – 2004. – Vol. 17. – P. 155–162.
9. *Costerton, J. W.* Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection / J. W. Costerton // *Trends Microbiol.* – 2001. – Vol. 9, № 2. – P. 50–52.
10. *Perepanova, T. S.* Znachenie infekcij, obuslovlennyh obrazovaniem bioplenok, v urologicheskoj praktike / T. S. Perepanova // *Effektivnaya farmakoterapiya.* – 2013. – Vol. 4. – P. 18–27.
11. *Tenke, P., Köves B., Nagy K.* Update on biofilm infections in the urinary tract / P. Tenke, B. Köves, K. Nagy [et al.] // *World. J. Urol.* – 2012. – Vol. 30, № 1. – P. 51–57.
12. *Marchese, A., Bozzolasco M., Gualco L.* Effect of fosfomycin alone and in combination with N-acetylcysteine on *E. coli* biofilms / A. Marchese, M. Bozzolasco, L. Gualco [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 22, Suppl. 2. – P. S95–100.
13. *Naves, P., del Prado G., Huelves L., Rodríguez-Cerrato V., Ruiz V., Ponte M. C.* Effects of human serum albumin, ibuprofen and N-acetyl-L-cysteine against biofilm formation by pathogenic *Escherichia coli* strains / P. Naves, G. del Prado, L. Huelves, V. Rodríguez-Cerrato, V. Ruiz, M. C. Ponte [et al.] // *J. Hosp. Infect.* – 2010. – Vol. 76, № 2. – P. 165–70.
14. *Manoharan, A., Ognenovska S., Paino D.* N-Acetylcysteine protects bladder epithelial cells from bacterial invasion and displays antibiofilm activity against urinary tract bacterial pathogens / A. Manoharan, S. Ognenovska, D. Paino // *Antibiotics.* – 2021. – Vol. 10. – P. 900.
15. *Palleschi, G., Carbone A., Zanello P. P.* Prospective study to compare antibiotics versus the association of N-acetylcysteine, D-mannose and *Morinda citrifolia* fruit extract in preventing urinary tract infections in patients submitted to urodynamic investigation / G. Palleschi, A. Carbone, P. P. Zanello // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* – 2017. – Vol. 89. – P. 1.
16. *Allameh, Z., Karimi A., Tabatabaei R. S.* Effect of N-acetylcysteine on inflammation biomarkers in pediatric acute pyelonephritis: A randomized controlled trial / Z. Allameh, A. Karimi, R. S. Tabatabaei [et al.] // *Iran. J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 454–462.
17. *Aslam, S., Darouiche R. O.* Role of antibiofilm-antimicrobial agents in control of device-related infections / S. Aslam, R. O. Darouiche // *Int J Artif Organs.* – 2011. – Vol. 34, № 9. – P. 752–758.
18. *El-Feky, M. A., El-Rehewy M. S., Hassan M. A. et al.* Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces / M. A. El-Feky, M. S. El-Rehewy, M. A. Hassan [et al.] // *Pol. J. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, № 3. – P. 261–7.
19. *Manoharan, A., Farrell J., Aldilla V. R.* N-acetylcysteine prevents catheter occlusion and inflammation in catheter associated-urinary tract infections by suppressing urease activity / A. Manoharan, J. Farrell, V. R. Aldilla [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1–19.

Поступила 02.02.2024 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.19>

К. Б. Звягинцева¹, Е. Г. Веремеенко², И. А. Гаврилова¹,
Т. А. Канашкова¹

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДЕРМАТОФИТИЙ К ПРОТИВОГРИБКОВЫМ СРЕДСТВАМ, АНТИСЕПТИКАМ И ДЕЗИНФЕКТАНТАМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УО «Белорусский государственный университет»²

Дерматофиты – группа патогенных для человека грибов – представлены 43 видами, наиболее значимыми из которых в патологии человека являются представители родов *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*. В последние годы наблюдается более частое выявление смешанных микозов у пациентов с установленными диагнозами «микоз стоп», «микоз кожи ладоней», «онихомикоз», при этом нередко в качестве этиологического фактора при микст-инфекциях выступают ассоциации дерматофитов и другие виды плесневых грибов, а также дерматофитов и дрожжеподобных грибов.

Целью проведения исследования было установление чувствительности возбудителей дерматофитий (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), выделенных из образцов биологического материала пациентов с микозами, к современным противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам.

В рамках данного исследования от пациентов с диагнозами «В35.3 Микоз стоп», «В35.0 Микроспория» получено 142 клинических изолята дерматофитов, идентифицированных как *Trichophyton* spp. ($n = 68$) и *Microsporum* spp. ($n = 74$). Установлено, что наиболее активными противогрибковыми средствами в отношении клинических изолятов дерматофитов являются итраконазол, тербинафин и амфотерицин В. Среди изученных клинических изолятов *Trichophyton* spp. в *Microsporum* spp. выявлены условно устойчивые к исследованным антимикотикам штаммы. Большинство изученных клинических изолятов дерматофитов были высоко чувствительны к антисептикам на основе йода, фукоцидина, ундециленовой и борной кислот. Наибольшую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов проявили дезинфектанты на основе альдегидов, производных гуанидина, триаминов, гликолевой кислоты. Антисептики и дезинфектанты при дерматомикозах целесообразно применять с учетом чувствительности к ним микромицет.

Ключевые слова: дерматофиты, микозы, клинические изоляты, противогрибковые средства, антисептики, дезинфектанты.

К. В. Zviagintseva, К. Г. Verameyenko, И. А. Gavrilova,
Т. А. Kanashkova

THE SENSITIVITY OF DERMATOPHYTOSIS PATHOGENS TO ANTIFUNGAL SUBSTANCES, ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS

Dermatophytes form the group of fungal pathogens of humans, which includes 43 species, of which the most important representatives are the genera *Trichophyton* and *Microsporum*. In recent years, patients with the established diagnoses of “mycosis pedis”, “skin mycosis of the palms” and “onychomycosis”, and associations of dermatophytes and moulds as well as dermatophytes as an aetiological factor in mixed infections and yeast-like fungi often play a role.

The main objective of the current study was to determine the susceptibility of dermatophytosis pathogens (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.) isolated from samples of biological from patients with mycoses to modern antifungals, antiseptics and disinfectants.

Within the framework of this study, 142 clinical isolates of dermatophytes identified as *Trichophyton* spp. ($n = 68$) and *Microsporum* spp. ($n = 74$) were obtained from patients with diagnoses of “B35.3 Mycosis of the feet”, “B35.0 Microsporida”. It was found that the most active antifungal agents against clinical isolates of dermatophytes are itraconazole, terbinafine and amphotericin B. Among the studied clinical isolates of *Trichophyton* spp. in *Microsporum* spp. conditionally resistant strains to the studied antimycotics have been identified. Most of the studied clinical isolates of dermatophytes were high sensitive to antiseptics based on iodine, fucorcinol, undecylenic and boric acids. Disinfectants based on aldehydes, guanidine derivatives, triamines, and glycolic acid showed the greatest activity against clinical isolates of dermatophytes.

Based on our data, preference should be given to amphotericin B, itraconazole and terbinafine-based drugs when prescribing ethiotropic therapy for patients with dermatomycosis. It is advisable to use antiseptics and disinfectants for dermatomycosis, taking into account the sensitivity of micromycetes to them.

Key words: dermatophytes, mycoses, clinical isolates, antifungals, antiseptics, disinfectants.

По данным УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии», микозы кожи и ее придатков (волосы, ногти) в 2015–2022 гг. занимают 2-е место в общей структуре дерматологической заболеваемости после аллергодерматозов. В среднем за календарный год только в г. Минске выявляются более 3500 пациентов с впервые установленным диагнозом «онихомикоз». При этом онихомикозы поражают не менее 8–12 % населения Беларуси, а за последние 10 лет заболеваемость выросла в 2,5 раза.

Наиболее значимый вклад в структуру возбудителей онихомикозов вносят дерматофиты – на их долю приходится до 70–90 % всех грибковых инфекций. Возбудителем онихомикоза может быть любые представители дерматофитов, однако преобладают виды *T. Rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *Interdigitale*, которые поражают кожу человека, волосы и ногти, и виды рода *Microsporum*, которые являются паразитами волос и кожи человека. В последние годы наблюдается более частое выявление смешанных микозов у пациентов с установленными диагнозами «микоз стоп», «микоз кожи ладоней», «онихомикоз», при этом нередко в качестве этиологического фактора при микст-инфекциях выступают ассоциации дерматофитов и других плесневых грибов, дрожжеподобных грибов, а также бактерий [1, 2].

Проникновению грибов способствуют микротравмы, нарушение барьерной функции кожи межпальцевых складок в результате повышен-

ной потливости или сухости, проживание в теплом климате с высокой влажностью, совместное принятие ванн, душей, плавания, ношение тесной обуви, гелевые покрытия ногтевых пластин [3]. Клинические проявления на коже зависят от вида возбудителя и общего состояния пациента. В развитии заболевания большое значение имеют нарушения иммунной, нервной, эндокринной, сосудистой систем, снижение фунгицидных свойств кожи и несоблюдение личной гигиены [4].

В лабораторной практике для диагностики дерматофитий широко используют микроскопический и культуральный методы. Основой лабораторной диагностики является метод прямой световой микроскопии, который считается достаточным для подтверждения диагноза и начала лечения. Для уточнения этиологии дерматофитии волосистой части головы учитывают также расположение элементов гриба относительно стержня волоса. Если споры расположены снаружи, такой тип поражения называется эктотрикс (характерно для *Microsporum* spp.), если внутри – эндотрикс (*Trichophyton* spp.). Результаты световой микроскопии субъективны и зависят от квалификации исследователя, что может снижать качество проводимой диагностики. Для экспресс-диагностики микроскопии используют также люминесцентную лампу Вуда, в лучах которой элементы гриба в патологических очагах дают светло-зеленое свечение [5]. Культуральный метод используется для подтверждения диагноза «микоз», культиви-

рование дерматофитов занимает длительное время – от 7 до 14 суток.

Онихомикозы, микозы стоп, кожные микозы трудно поддаются лечению, часто рецидивируют, что можно связать с несоблюдением пациентами схемы лечения по причине длительности применения и высокой стоимости лекарств, неправильным использованием или отменой препарата, неэффективностью препарата вследствие устойчивости дерматофитов к антимикотикам. Успешное лечение связано с правильно поставленным диагнозом и назначением эффективного противогрибкового препарата, а также соблюдением режима лечения. Противогрибковая терапия значительно отстает в развитии от антибактериальной, что связано с особенностями строения клеточной стенки гриба и трудностями в поиске лекарственных соединений для лечения дерматофитий. В настоящее время противогрибковые средства представлены основными классами химических соединений (природных, синтетических и полусинтетических) – полиеновыми антимикотиками, производными имидазола и триазола, аллиламина, эхинокандинами и препаратами других групп. Выбор лекарственного препарата при терапии микозов зависит от вида возбудителя и его чувствительности, токсичности, клинического состояния пациента и других факторов [6–8].

Продолжительность приёма препарата должна быть, по возможности, минимальной из-за высокой токсичности антимикотиков. Для назначения системной терапии необходимо определить клиническую форму дерматомикоза, локализацию грибкового поражения, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний и их лечение, видовую чувствительность выделенного вида гриба к избранному противогрибковому препарату. Информация о спектрах чувствительности дерматофитов к противомикробным средствам позволит повысить качество и эффективность назначаемого лечения за счёт применения средств, проявляющих наибольшую активность в отношении конкретного штамма возбудителя.

Грибы обладают природной устойчивостью ко многим противогрибковым препаратам, поэтому спектр антифунгальной активности лекарств, даже в пределах химических соединений одного класса, значительно отличается. Часто лекарственные средства, принадлежащие к одной и той же фармакологической группе

и имеющие один и тот же механизм действия, тем не менее, оказывают различное влияние на возбудителей грибковых инфекций. Тенденции к уменьшению заболеваемости микозами пока не выявлено [9–11].

Цель работы – оценить чувствительность возбудителей дерматофитий (*Trichophyton* spp., *Microsporum* spp.), полученных из клинического материала пациентов УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии», к противогрибковым средствам, антисептикам и дезинфектантам.

Материалы и методы

В исследовании были использованы клинические изоляты 142 пациентов с диагнозами «В35.3 Микоз стоп», «В35.1 Микоз ногтей», «В35.0 Микоз бороды и головы», «В35.03 Микроспория». Всеми пациентами, включёнными в исследование, было подписано информированное согласие об использовании их биоматериала и выделенных из него клинических изолятов дерматофитов в научных целях. Исследуемый клинический материал высевали на агар Сабуро и инкубировали на протяжении 5–10 суток при температуре 25–28 °С. По истечении времени инкубации осуществляли учёт роста колоний, схожих по морфологическим признакам с колониями возбудителей дерматофитий. Культуры идентифицировали фенотипически до вида по культуральным и морфологическим признакам (макро- и микроморфологическим).

Определение чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам проводили двумя методами: диско-диффузионным и методом серийных разведений в 96-луночных планшетах, разработанным в лаборатории внутриаппаратных инфекций УО «Белорусский государственный медицинский университет». Чувствительность к антисептикам и дезинфектантам определяли по методике микроразведений в 96-луночных планшетах в соответствии с инструкцией по применению (рис. 1) [15].

Разведение препаратов выполняли в жидкой питательной среде Сабуро с добавлением хлорамфеникола. Инокулюм (взвесь дерматофитов) в конечной концентрации 10^5 КОЕ/мл вносили в объеме 100 мкл в уже подготовленные 96-луночные плоскодонные планшеты и инкубировали в течение 5–7 дней при температуре 25–28 °С. Учет роста культур проводили по помутнению среды.

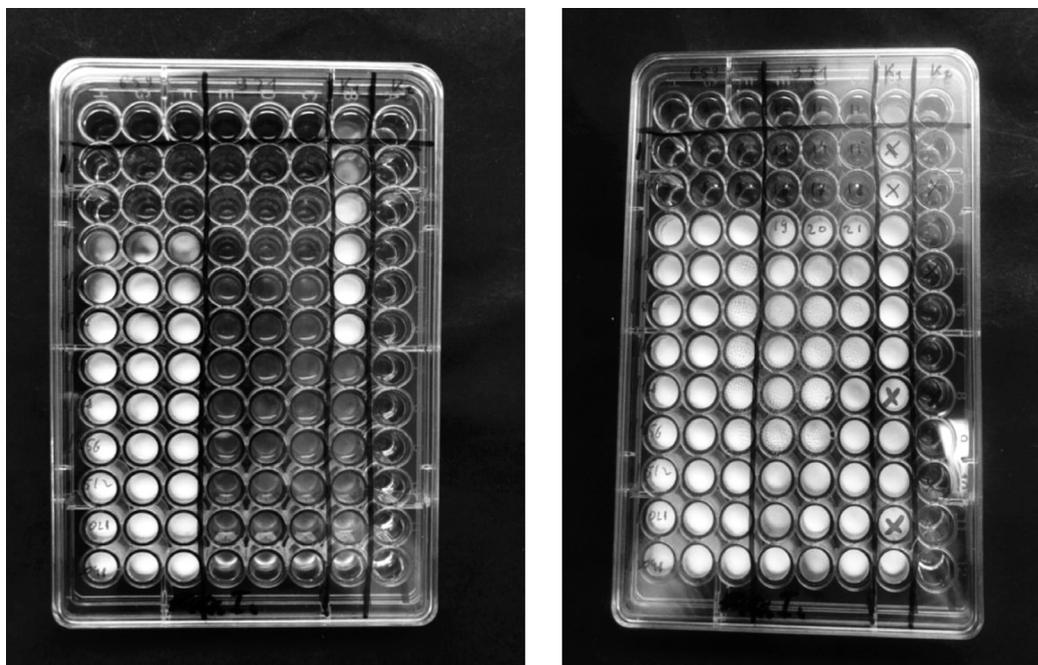


Рисунок 1. Метод микроразведений в 96 луночных планшетах

Для оценки активности антисептиков и дезинфектантов использовали основной универсальный показатель «Максимальное ингибирующее разведение» (МИР) – максимальное разведение антисептика/дезинфектанта от его рабочей концентрации, при котором отмечается ингибирование роста исследуемой культуры. Клинические изоляты считали чувствительными/устойчивыми на основании роста или отсутствия роста в рабочих концентрациях. Для оценки активности противогрибковых средств использовали показатели минимальной ингибирующей концентрации (МИК) – МИК₅₀ (минимальная концентрация, ингибирующая 50 % изолятов) и МИК₉₀ (ингибирующая 90 % изолятов) в соответствии с требованиями, установленными методом E. Def 11.0, разработанным EUCAST [16].

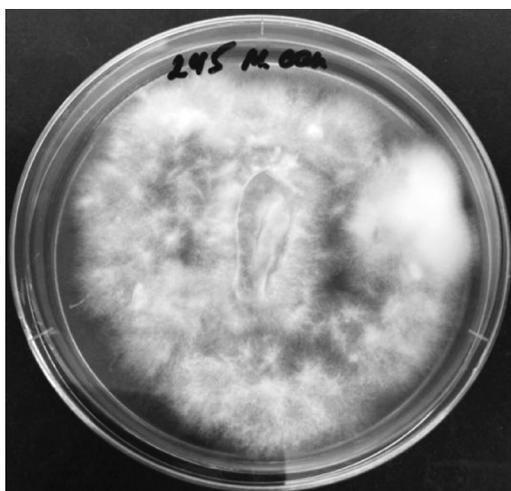
Для выбора препаратов, тестирование чувствительности к которым планировалось проверить в рамках данного исследования, были изучены руководства для врачей, национальные стандарты, протоколы ведения пациентов, а также информация о клинической эффективности противогрибковых средств различных групп, полученная от врачей-дерматологов УЗ «Минский городской клинический центр дерматовенерологии».

Согласно данным, представленным в этих документах, для лечения микозов в Республике Беларусь используют преимущественно антимикотики из группы имидазолов и алиламинов.

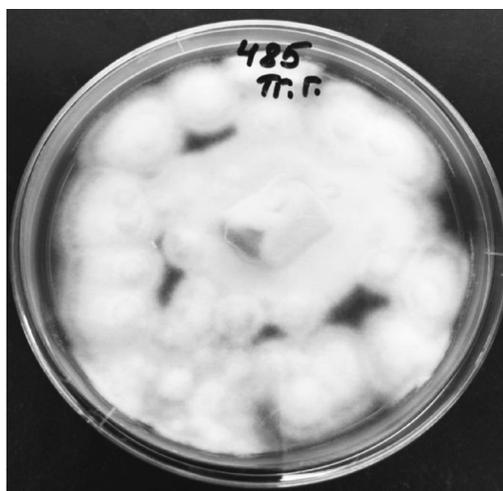
Результаты и обсуждение

В задачи данного исследования входил отбор образцов биологического материала (кожа, ногти, паховая область, волосы), микробиологическое исследование образцов биологического материала, полученного от пациентов, выделение и идентификация чистых культур грибов-дерматофитов. В результате микробиологического исследования было выделено 142 клинических изолята дерматофитов, 68 из которых были отнесены нами к роду *Trichophyton*, 74 – к роду *Microsporum*.

Колонии грибов, отнесенных к роду *Trichophyton*, характеризовались морфологическими признаками типового вида *T. rubrum* и росли в культуре медленно с редким образованием каплевидных или игловидных микроконидий на боковой поверхности гиф. Макроконидии, в случае их наличия, имели гладкие стенки и узкую булавовидную форму, хотя у большинства изолятов макроконидии отсутствовали. Колонии изолятов, отнесенных нами к роду *Microsporum*, имели внешний вид плоского диска, покрытого беловатым, нежным пушком. Обратная сторона колонии имела желтую окраску, что типично для представителей данного рода. При микроскопическом исследовании выявлялись многочисленные веретенообразные макроконидии, достигающие в длину 90 мкм и имеющие до 8–12 камер, и единичные микроконидии овальной или грушевидной формы (рис. 2, 3) [9].



Microsporium spp.



Trichophyton spp.

Рисунок 2. Чистые культуры грибов-дерматофитов на агаре Сабуро на 7–10 сутки



Trichophyton spp.
(лактофеноловый хлопковый синий, ×400)



Microsporium spp.

Рисунок 3. Морфология грибов-дерматофитов

Результаты проведенных исследований по определению чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам методом серийных разведений представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что МИК для различных противогрибковых средств существенно варьирует в зависимости от рода дерматофита. Все исследованные противогрибковые средства,

за исключением нистатина, проявляли активность в отношении клинических изолятов дерматофитов в относительно низких концентрациях. Диапазон значений МИК₅₀ для дерматофитов различных родов составил 0,004–4 мкг/мл. Среди противогрибковых средств наибольшую активность в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporium* spp. проявили итраконазол (показатели МИК₅₀ и МИК₉₀

Таблица 1. Значения МИК₅₀ и МИК₉₀ противогрибковых средств для клинических изолятов дерматофитов

Род дерматофита	Показатели МИК (мкг/мл)	Противогрибковые средства						
		ИТЗ	КЛЗ	ГРФ	ТРБ	ФКН	АМФ	НИС
<i>Trichophyton</i> (n = 68)	МИК ₅₀	0,006	0,005	0,5	0,004	1	0,25	4
	МИК ₉₀	0,008	0,008	2	0,005	2	0,5	4
<i>Microsporium</i> (n = 74)	МИК ₅₀	0,005	0,006	0,25	0,005	0,25	0,25	0,25
	МИК ₉₀	0,008	0,008	1	0,008	2	1	2

Примечание. ИТЗ – итраконазол, КЛЗ – клотримазол, ГРФ – гризеофульвин, ТРБ – тербинафин, ФКН – флуконазол, АМФ – амфотерицин В, НИС – нистатин.

находились в диапазоне 0,005–0,008 мкг/мл), клотримазол (0,005–0,008 мкг/мл), тербинафин (0,004–0,008 мкг/мл). Значительно меньшей активностью в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. обладали нистатин (показатели МИК в диапазоне 0,25–4 мкг/мл), гризеофульвин (0,25–2 мкг/мл) и флуконазол (0,25–2 мкг/мл). Наблюдались устойчивые изоляты к итраконазолу, тербинафину, флуконазолу и нистатину.

При изучении чувствительности возбудителей дерматофитий к противогрибковым средствам диско-диффузионным методом также выявлены существенные различия в активности препаратов в отношении изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. (таблица 2).

Как видно из таблицы, все клинические изоляты *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. оказались чувствительными только к клотримазолу, умеренно-устойчивыми – к кетоконазолу и нистатину и устойчивыми – к итраконазолу, флуконазолу, амфотерицину В и налидиксовой кислоте. При этом налидиксовая кислота вообще не проявляла никакой активности в отношении всех изолятов обоих родов дерматофитов

(зоны задержки роста отсутствовали), а флуконазол – в отношении изолятов *Trichophyton*.

Таким образом, на основании полученных в результате проведенного исследования данных можно заключить, что в активности отдельных противогрибковых средств в отношении разных родов дерматофитов присутствуют выраженные различия. Установлено, что наиболее активным противогрибковым средством в отношении клинических изолятов дерматофитов является клотримазол.

Результаты проведенных исследований по определению чувствительности клинических изолятов дерматофитов к антисептикам и дезинфектантам представлены в таблицах 3 и 4.

Наибольшую активность в отношении дерматофитов проявляли фукоцин (МИР = 1:32–1:128), раствор йода (МИР = 1:16–1:128), борная кислота (МИР = 1:64–1:128) и ундециленовая кислота (МИР = 1:32–1:128), менее активными были калия перманганат (МИР = 1:2–1:32), хлоргексидин (МИР = 1:8–1:32), бриллиантовый зеленый (МИР = 1:2–1:16).

Полученные данные продемонстрировали, что диапазон МИР для дезинфицирующих средств

Таблица 2. Установление спектров чувствительности клинических изолятов дерматофитов к противогрибковым средствам диско-диффузионным методом

Род дерматофита	Противогрибковые препараты, диаметры зон задержки роста (мм), уровни чувствительности						
	КЕТ	ИТЗ	НА	ФКН	АМФ	КЛЗ	НИС
<i>Trichophyton</i> (n = 68)	23–29 (I)	7–15 (R)	R	R	7–9 (R)	31–43 (S)	7–22 (I)
<i>Microsporum</i> (n = 74)	21–24 (I)	7–17 (R)	R	7–13 (R)	7–14 (R)	28–41 (S)	7–24 (I)

Примечание. КЕТ – Кетоконазол 20 мкг, ИТЗ – Итраконазол 10 мкг, ФКН – Флуконазол 40 мкг, АМФ – Амфотерицин В 40 мкг, КЛЗ – Клотримазол 10 мкг, НИС – Нистатин 80 ЕД, НА – Налидиксовая кислота 30 мкг; уровни чувствительности: S – условно чувствительный, I – условно промежуточно-резистентный (устойчивый), R – условно резистентный (устойчивый).

Таблица 3. Активность антисептиков в отношении клинических изолятов дерматофитов

Возбудители дерматомикозов	Диапазон МИР антисептиков:							
	ПЙ	ЙД	ФК	УК	КП	БК	ХГ	БЗ
<i>Trichophyton</i> spp. (n = 68)	32–64	64–128	32–128	32–128	2–16	64–128	8	2
<i>Microsporum</i> spp. (n = 74)	16–128	32–128	64–128	64–128	8–32	64–128	16–32	2–16

Примечание. ПЙ – Повидон-йод, ЙД – Йодиол, ФК – Фукоцин, УК – ундециленовая кислота, КП – Калия перманганат, БК – Борная кислота, ХГ – Хлоргексидин, БЗ – бриллиантовый зеленый.

Таблица 4. Активность дезинфектантов отношении клинических изолятов дерматофитов

Возбудители дерматомикозов	Диапазон МИР дезинфектантов							
	ТРА	АД	ГК	ИС	КД	ГД	ПГМГ	ЧАС
<i>Trichophyton</i> spp. (n = 68)	8–128	64–128	32–128	2–64	8–128	64–128	8–64	16–128
<i>Microsporum</i> spp. (n = 74)	16–128	32–128	64–128	8–32	16–32	32–128	16–32	32–128

Примечание. ТРА – триамины, АД – альдегиды, ГК – гликолевая кислота, ИС – водный р-р изопропилового спирта, КД – Комбинированный дезинфектант (ЧАС), ГД – гуанидин, ПГМГ – полигексаметиленгуанидин, ЧАС – четвертичные аммониевые соединения.

находился в пределах от 1:8 до 1:128. Дезинфектанты, проявившие наибольшую активность в отношении изолятов патогенных грибов, содержали в качестве активно действующего вещества альдегиды (МИР = 32:128), гуанидины (МИР = 1:32–1:128), гликолевую кислоту (МИР = 1:32–1:128), четвертичные аммониевые соединения (МИР 1:16–1:128) и триамины (МИР = 1:8–1:128). Наименьшую активность в отношении дерматофитов проявили водный раствор изопропилового спирта (МИР = 1:2–1:64) и полигексаметиленгуанидин (МИР = 1:8–1:64).

Среди изученных клинических изолятов дерматофитов не выявлено вариантов, устойчивых к рабочим концентрациям дезинфектантов, применяемым в клинической практике; степень чувствительности изолятов зависела от вида и концентрации активно действующего вещества в дезинфицирующем средстве.

Изучена чувствительность выделенных клинических изолятов грибов родов *Trichophyton* и *Microsporum* к противогрибковым средствам (тербинафин, нистатин, флуконазол, клотримазол, нафтифин, итраконазол, гризеофульвин, амфотерицин В). Диапазон значений МИК₉₀ для дерматофитов вышеуказанных родов составил 0,005 мкг/мл – 4 мкг/мл. Среди противогрибковых средств наибольшую активность в отношении клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. проявили тербинафин (МИК₉₀ составила 0,005 и 0,008 мкг/мл, соответственно), а также итраконазол и клотримазол (МИК₉₀ которых составила 0,008 мкг/мл для представителей обоих родов). В свою очередь, нистатин, гризеофульвин и флуконазол обладали меньшей противогрибковой активностью. Так, в отношении изолятов *Microsporum* spp. и *Trichophyton* spp. показатели МИК₉₀ для нистатина составили 2 мкг/мл и 4 мкг/мл, соответственно; для гризеофульвина – 1 мкг/мл и 2 мкг/мл, соответственно; а для флуконазола – 2 мкг/мл. для дерматофитов обоих родов.

Полученные в результате исследования данные свидетельствуют о различиях в противогрибковой устойчивости изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. в зависимости от используемых антимикотиков. Неблагоприятной тенденцией является выявление клинических изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp., условно устойчивых к исследованным противогрибковым средствам, что может быть связано как с их врожденной (природной) устойчивостью, так и с приобретенной, и в связи с чем есть за-

интересованность в поиске генетических детерминант приобретенной резистентности дерматофитов к антимикотикам.

В результате проведенного исследования установлено, что диапазон колебаний МИР антисептических средств для изолятов *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp. составил от 1:2 до 1:128. Большинство изученных клинических изолятов дерматофитов были чувствительны к антисептикам на основе йода, фукоцина, ундециленовой и борной кислоты. Антисептические средства на основе хлоргексидина, калия перманганата и бриллиантового зеленого демонстрировали более низкую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов.

Исследования чувствительности изолятов дерматофитов к дезинфицирующим средствам показали, что диапазон колебаний МИР для испытанных средств составлял от 1:2 до 1:128. Наибольшую активность в отношении клинических изолятов дерматофитов проявили дезинфектанты на основе альдегидов, производных гуанидина, гликолевой кислоты. Водный раствор изопропилового спирта и полигексаметиленгуанидин демонстрировали менее выраженную активность в отношении *Trichophyton* spp. и *Microsporum* spp., а удельный вес изолятов со сниженной чувствительностью к дезинфицирующим средствам на основе изопропилового спирта и полигексаметиленгуанидина составил 8 % от общего количества исследованных дерматофитов. Среди изученных клинических изолятов не выявлено вариантов, устойчивых к исследованным дезинфицирующим средствам, применяемым в клинической практике. Таким образом, при проведении профилактической дезинфекции, а также текущей и заключительной дезинфекции в очагах дерматофитий особое внимание следует уделять соблюдению рекомендаций производителей дезинфектантов по применению их средств в фунгицидном режиме.

Литература

1. Лобанова, Е. Г., Чекалина Н. Д. Противогрибковые средства. – 2021. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/library/articles/dermatologiya/protivogribkovye-sredstva-40>.
2. Руппель, В. В. Дерматофития. Как диагностировать и лечить в условиях ветеринарной клиники [Электронный ресурс] / В. В. Руппель // Дерматология. – 2018. – № 2. – Режим доступа: <https://spbvet.info/zhurnaly/2-2018/dermatofitiya-kak-diagnostirovat-i-lechit-v-usloviyakh-veterinarnoy-kliniki>. – Дата доступа: 22.03.2022.
3. Устойчивость к противогрибковым препаратам. – 2020. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

4. Герасимчук, Е. В. Микооптикфейс – современный диагностический алгоритм // Медицина и высокие технологии. – 2017. – № 1. – С. 22–24.
5. Haghani, I., Shams-Ghahfarokhi M., Dalimi Asl A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical fungal isolates from onychomycosis (uncommon and emerging species) // *Mycoses*. – 2019. – № 62(2). – P. 128–143. – doi: 10.1111/myc.12854
6. Gupta, A. K., Mays R. R., Versteeg S. G. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2018. – № 16(12). – P. 929–938. – doi: 10.1080/14787210.2018.1544891
7. Joyce, A., Gupta A. K., Koenig L. et al. Fungal Diversity and Onychomycosis: An analysis of 8,816 toenail samples using quantitative PCR and next-generation sequencing // *J Am Podiatr Med Assoc*. – 2019. – № 109(1). – P. 57–63. doi: 10.7547/17-070
8. Khurana, A., Masih A., Chowdhary A., Sardana K. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – Vol. 62. – P. 1–9.
9. Saunte, D. M. L., Hare R. K., Jørgensen K. M. Emerging terbinafine resistance in Trichophyton: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations and a reliable EUCAST method for detection // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–9.
10. Hsieh, A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100903>
11. Monod, M. Antifungal resistance in dermatophytes: emerging problem and challenge for the medical community // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 283–284.
12. Singh, A., Masih A., Khurana A., Singh P. K. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene // *Mycoses*. – 2018. – № 61. – P. 477–484.
13. Taghipour, S., Shamsizadeh F., Pchelin I. M. Emergence of terbinafine resistant Trichophyton mentagrophytes in Iran, harboring mutations in the squalene epoxidase (Sqle) gene // *Infect Drug Resist*. – 2020. – № 13. – P. 845–850.
14. Danielsen, A. G., Thomsen J. S., Svejgaard E. L. Severe skin rash in patients treated with terbinafine // *Ugeskr Laeger*. – 2006. – Vol. 168. – P. 3825–3826.
15. Методы оценки устойчивости грибов к антисептикам и дезинфектантам: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения 28.12.2018, рег. № 230-1218 [Электронный ресурс] / разраб. БГМУ; авт.-сост.: Ж. Ф. Циркунова [и др.]. – Минск, 2018. – 6 с. – Режим доступа: <https://www.bsmu.by/downloads/vrachu/instrukcii/2019/4.pdf>. – Дата доступа: 22.03.2022.
16. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by Trichophyton / M. C. Arendrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 55–60.
- V. V. Ruppel' // *Dermatologiya*. – 2018. – № 2. – Access of mode: <https://spbvet.info/zhurnaly/2-2018/dermatofitiya-kak-diagnostirovat-i-lechit-v-usloviyakh-veterinarnoy-kliniki>. – Access of date: 22.03.2022.
3. Ustojchivost' k protivogribkovym preparatam. – 2020. – Access of mode: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
4. Gerasimchuk, E. V. Mikooptikfejs – sovremennyy diagnosticheskij algoritm // *Medicina i vysokie tekhnologii*. – 2017. – № 1. – С. 22–24.
5. Haghani, I., Shams-Ghahfarokhi M., Dalimi Asl A. et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical fungal isolates from onychomycosis (uncommon and emerging species) // *Mycoses*. – 2019. – № 62(2). – P. 128–143. – doi: 10.1111/myc.12854
6. Gupta, A. K., Mays R. R., Versteeg S. G. et al. Update on current approaches to diagnosis and treatment of onychomycosis // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2018. – № 16(12). – P. 929–938. – doi: 10.1080/14787210.2018.1544891
7. Joyce, A., Gupta A. K., Koenig L. et al. Fungal Diversity and Onychomycosis: An analysis of 8,816 toenail samples using quantitative PCR and next-generation sequencing // *J Am Podiatr Med Assoc*. – 2019. – № 109(1). – P. 57–63. – doi: 10.7547/17-070
8. Khurana, A., Masih A., Chowdhary A., Sardana K. Correlation of In Vitro Susceptibility Based on MICs and Squalene Epoxidase Mutations with Clinical Response to Terbinafine in Patients with Tinea Corporis/Cruris // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2018. – Vol. 62. – P. 1–9.
9. Saunte, D. M.L., Hare R. K., Jørgensen K. M. Emerging terbinafine resistance in Trichophyton: clinical characteristics, squalene epoxidase gene mutations and a reliable EUCAST method for detection // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63. – P. 1–9.
10. Hsieh, A., Quenan S., Riat A., Toutous-Trellu L. A new mutation in the SQLE gene of Trichophyton mentagrophytes associated to terbinafine resistance in a couple with disseminated tinea corporis // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 352–355. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2019.100903>
11. Monod, M. Antifungal resistance in dermatophytes: emerging problem and challenge for the medical community // *J Mycol Med*. – 2019. – № 29. – P. 283–284.
12. Singh, A., Masih A., Khurana A., Singh P. K. High terbinafine resistance in Trichophyton interdigitale isolates in Delhi, India harbouring mutations in the squalene epoxidase gene // *Mycoses*. – 2018. – Vol. 61. – P. 477–484.
13. Taghipour, S., Shamsizadeh F., Pchelin I. M. Emergence of terbinafine resistant Trichophyton mentagrophytes in Iran, harboring mutations in the squalene epoxidase (Sqle) gene // *Infect Drug Resist*. – 2020. – № 13. – P. 845–850.
14. Danielsen, A. G., Thomsen J. S., Svejgaard E. L. Severe skin rash in patients treated with terbinafine // *Ugeskr Laeger*. – 2006. – Vol. 168. – P. 3825–3826.
15. Metody ocenki ustojchivosti gribov k antiseptikam i dezinfektantam: instrukciya po primeneniyu: utv. M-vom zdravoohraneniya 28.12.2018, reg. № 230-1218 [Electronic resource] / razrab. BGMU; avt.-sost.: Zh. F. Cirkunova [et al.]. – Minsk, 2018. – 6 s. – Access of mode: <https://www.bsmu.by/downloads/vrachu/instrukcii/2019/4.pdf>. – Access of date: 22.03.2022.
16. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by Trichophyton / M. C. Arendrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 55–60.

References

1. Lobanova, E. G., Chekalina N. D. Protivogribkovye sredstva. – 2021. – Access of mode: <https://www.rlsnet.ru/library/articles/dermatologiya/protivogribkovye-sredstva-40>.
2. Ruppel', V. V. Dermatofitiya. Kak diagnostirovat' i lechit' v usloviyakh veterinarnoj kliniki [Electronic resource] /

16. How to: perform antifungal susceptibility testing of microconidia-forming dermatophytes following the new reference EUCAST method E. Def 11.0, exemplified by Trichophyton / M. C. Arendrup [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 55–60.

Поступила 19.02.2024 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.27>

И. А. Логинова¹, Е. Н. Альферович¹, И. Н. Евстигнеев²,
Л. А. Хорунжая³

ТРУДНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ ПРИЧИН ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕОНАТОЛОГА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «6-я городская клиническая больница»²,
УЗ «5-я городская клиническая больница»³

Проблемы, связанные исследованием коагуляционного статуса пациентов в период новорожденности, хорошо известны неонатологам. Геморрагические расстройства в периоде новорожденности могут быть обусловлены дефицитом витамин К-зависимых факторов, внутриутробной инфекцией, наследственными коагулопатиями, первичными и вторичными нарушениями тромбоцитарного гемостаза и рядом других причин. Клинические проявления геморрагического синдрома у новорожденного ребенка неспецифичны, позволяют заподозрить тип кровотечения, однако проведение селективной гемостатической терапии возможно только после лабораторной идентификации заболевания. Среди врожденных коагулопатий наиболее часто встречается гемофилия А, при этом, клинические проявления заболевания возникают в периоде новорожденности только в случае наличия тяжелой формы заболевания. Между тем, достаточно редко в практике врача-педиатра и неонатолога встречаются сосудистые опухоли, в числе которых и синдром Казабаха-Мерритт – потенциально опасное для жизни состояние, при котором гемангиоэндотелиомы стремительно растут и достигают гигантских размеров, сочетаются с тяжелой тромбоцитопенией и коагулопатией. В настоящей статье представлены два клинических случая тяжелой гемофилии А у новорожденных мальчиков с базовой активностью фактора VIII менее 1 %, а также случай инфантильной гемангиоэндотелиомы печени у новорожденного ребенка. В статье проанализированы направления лабораторного поиска нарушений первичного и вторичного гемостаза, что позволило уточнить диагноз и выбрать соответствующую гемостатическую терапию.

Ключевые слова: гемофилия А, синдром Казабаха-Мерритт, новорожденные дети, диагностика, лечение.

I. A. Loginova, E. N. Alferovich, I. N. Evstigneev, L. A. Khorunzhaya

THE DIFFICULTIES OF VERIFICATION IN HEMORRHAGIC SYNDROME IN THE PRACTICE OF A NEONATOLOGIST

Problems related to the study of the coagulation status of patients during the neonatal period are well known to neonatologists. Hemorrhagic disorders in the period of the newborn can be caused by deficiency of vitamin K-dependent factors, intrauterine infection, hereditary coagulopathy, primary and secondary disorders of platelet hemostasis and a number of other reasons. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in a newborn child are non-specific, allowing to suspect the type of blood flow, however, conducting selective hemostatic therapy is possible only after laboratory identification of the disease. Among congenital coagulopathies, hemophilia A is the most frequently encountered, while clinical

manifestations of the disease occur during the neonatal period only in the case of the presence of a severe form of the disease. Meanwhile, in the practice of pediatricians and neonatologists, vascular tumors are encountered quite rarely, including Kazabach-Merritt syndrome – a potentially life-threatening condition in which hemangioendotheliomas grow rapidly and reach gigantic sizes, combined with severe thrombocytopenia and coagulopathy. In this article, two clinical cases of severe hemophilia A in newborn boys with basic factor VIII activity of less than 1 % are presented, as well as a case of infantile hemangioendothelioma of the liver in a newborn baby. In the article, the directions of the laboratory search for disorders of primary and secondary hemostasis were analyzed, which allowed the diagnosis to be clarified and the appropriate hemostatic therapy to be selected.

Key words: hemophilia A, Kazabach-Merritt syndrome, newborns, diagnosis, treatment.

Гемофилия – наиболее часто встречающаяся наследственная коагулопатия – рецессивное заболевание системы свертывания крови, сцепленное с X-хромосомой, характеризующееся снижением или нарушением синтеза факторов свертывания крови. Различают гемофилию А, обусловленную дефицитом фактора VIII, и гемофилию В (болезнь Кристмасса), обусловленную дефицитом фактора IX. Заболевание регистрируют только у лиц мужского пола, при этом, распространенность составляет до 10 на 100 000 мальчиков. Гемофилия А составляет 80–85 % всех случаев гемофилии [1]. В Беларуси, по данным Республиканского регистра пациентов с коагулопатиями на 02 января 2024 года, на учете состояло 513 пациентов с гемофилией А, из них 281 – с тяжелой формой заболевания; число пациентов с гемофилией В – 124, при этом 59 мужчин с тяжелой формой. Гемофилия С (болезнь Розенталя, наследственный дефицит фактора XI) выявлена у 26 пациентов, болезнь Хагемана (дефицит фактора XII) – у 21 пациента. Гипопротромбинемия (дефицит фактора VII), болезнь Стюарта-Прауэр (дефицит фактора X), парагемофилия (дефицит фактора V), гипопротромбинемия (дефицит фактора II), А-гипофибриногенемия (дефицит фактора I) и дефицит фактора XIII встречаются значительно реже. Тяжесть и время клинических проявлений гемофилии зависят от степени дефицита фактора свертывания. Клинические проявления могут возникать, начиная с младенческого возраста. В неонатальном периоде геморрагический синдром возникает, преимущественно, при тяжелой гемофилии А, может проявиться отсроченным (через полчаса-час) кровотечением из места инъекции (прокола кожи или венепункции при попытке получить кровь для лабораторных исследований), после отпадения пуповины или в виде спонтанных желудочно-кишечных кровотечений, подкожных

гематом или внутричерепных кровоизлияний. Проявлениями гемофилии в более старшем возрасте являются постинъекционные гематомы, посттравматические кровоизлияния, послеоперационные кровотечения, гемартрозы, мышечные гематомы, гематурия, кровоизлияния в головной мозг, желудочно-кишечные кровотечения. Согласно классификации, рекомендованной Всемирной Федерацией Гемофилии (Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition, jul., 2020) [2], выделяют три степени тяжести гемофилии А и В в зависимости от степени дефицита соответствующего фактора свертывания крови: легкую (активность фактора 5–40 %), среднюю (содержание фактора составляет 1–5 %) и тяжелую (менее 1 %). Гемофилию А следует дифференцировать с врожденным и приобретенным дефицитом факторов протромбинового комплекса, включая раннюю и позднюю геморрагическую болезнь новорожденных, проявления которой могут возникать на протяжении первых 6 месяцев жизни младенца.

Солитарная гемангиома с тромбоцитопенией потребления (Синдром Казабаха-Мерритт) – редко встречающееся заболевание, поэтому отсутствуют контролируемые исследования, что затрудняет провести сравнительный анализ методов лечения [6, 7].

В структуре онкологических заболеваний детского возраста наиболее часто встречаются сосудистые опухоли. Среди доброкачественных новообразований опухоли сосудов составляют 50,6 %, из них на долю гемангиом приходится 81,3 % случаев. Около 80 % родителей таких пациентов обращаются в течение 1 года после рождения, зарегистрированный уровень смертности колеблется от 10 % до 37 %. Синдром Казабаха-Мерритт (далее СКМ) был впервые описан Хейг Хайгуни Касабах и Кэтрин Кром Мерритт в 1940 году. Патогенез СКМ не вполне

изучен. Предполагается, что захват тромбоцитов аномально пролиферирующим эндотелием внутри гемангиомы (сосудистая опухоль является своего рода «ловушкой» для тромбоцитов, в ней происходит их гибель) может привести к активации тромбоцитов с последующей вторичной активацией каскадов коагуляции, что в конечном итоге приводит к потреблению различных факторов свертывания. Синдром Казабаха-Мерритт проявляется в виде интенсивно растущей капиллярной гемангиомы, которая может расти чрезвычайно бурно со скоростью 1 см в день. В таких случаях дети умирают от кровотечения из опухоли. Встречаются гигантских размеров гемангиомы скелетных мышц, состоящие из тонкостенных капилляров, инфильтрирующих целую конечность. Возможна локализация их в коже туловища, головы, шеи, реже во внутренних органах, из которых чаще встречаются в печени и в головном мозге, описаны единичные случаи расположения в селезенке. Гемангиомы обладают способностью к инфильтрирующему росту, в связи с чем склонны к рецидивам. Выделяют три типа гемангиом: гипертрофические (доброкачественные гемангиоэндотелиомы), капиллярные и кавернозные. Чаще встречается комбинация всех трех типов. Гемангиома часто находится внутри кожи, но может присутствовать где угодно, включая забрюшинные органы, средостение, таз, висцеральные органы или брыжейку. При поражениях кожи смертность при лечении составляет менее 10 %, но при забрюшинных опухолях смертность составляет примерно 60 %. Общий уровень смертности составляет от 12 до 50 %, причем смерть наступает в результате тяжелого кровотечения, связанного с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, локальным поражением жизненно важных структур, сердечной недостаточностью с высоким выбросом, полиорганной недостаточностью или сепсисом [6, 7]. *Диагностические критерии КМС:* гемангиома кожи или внутренних органов; тромбоцитопения; гемангиома, подтвержденная ультрасонографией в В-режиме, компьютерной томографией (КТ) или магнитно-резонансной томографией (МРТ).

Таким образом: 1) данное заболевание не имеет региональной и географической привязанности, так как встречается во многих странах, в том числе в США, Канаде, Китае, Корее, Японии, России, Черногории, Казахстане и т. д.; 2) этиопатогенез данной патологии недостаточно изучен; 3) не выявлена корреляция

между развитием СКМ и наличием какой-либо экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологическим анамнезом, наследственностью, течением беременности, возрастом матери; 4) СКМ встречается редко, поэтому отсутствуют контролируемые исследования, что затрудняет непосредственное сравнение методов лечения; 5) биопсия опухолевой ткани для подтверждения диагноза СКМ выполняется не всегда, диагноз выставляется на основании клинико-лабораторных данных; 6) несмотря на применение различных схем лечения в разных странах, препаратами первой линии являются кортикостероиды в сочетании с препаратами второй линии, которые могут быть различными: неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол); цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты (циклофосфамид, винкристин); эмболизация артерий опухоли; лучевая терапия; 7) необходима разработка протоколов диагностики и лечения данной патологии.

Цель исследования: проанализировать клинические особенности геморрагического синдрома при наследственных коагулопатиях и сосудистых опухолях, оценить диагностические возможности современных методов лабораторного поиска причин нарушения коагуляции.

Материал и методы

Исследования плазменного звена свертывания крови выполнены на анализаторе ACL 9000 фирмы Instrumentation Laboratory (IL) с использованием оригинальных реагентов IL. В качестве биоматериала использовали цельную венозную кровь, стабилизированную 3,2 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Исследовали следующие показатели: международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время по Квику (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Дополнительно (в случае 1) выполняли тромбоэластографию (ТЭГ) цельной стабилизированной цитратной крови в режиме теста рекальцификации в присутствии каолина с помощью тромбоэластографа IMPROCLOT™ Standard Viscoelastic Coagulation Assay (Kaolin) фирмы Guangzhou Improve Medical Instruments Co., Ltd (Китай) с использованием оригинальных реагентов. Учитывали следующие расчетные величины: R – время от момента начала исследования до образования первых нитей фибрина (референтный диапазон 5–10 мин); K – время от мо-

мента начала образования сгустка фибрина (с амплитудой тромбозластограммы 2 мм) до достижения фиксированного значения прочности сгустка (амплитуда 20 мм) – референтный диапазон 1–3 мин; α – угол, построенный по касательной к тромбозластограмме из точки начала образования сгустка, отображает скорость увеличения прочности фибриновой сети и характеризует содержание фибриногена в плазме (референтный интервал 52–73°); А – амплитуда в конкретный момент времени в ходе измерения; МА – максимальная амплитуда тромбозластограммы, отображающая конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и прочность образовавшегося сгустка; коагуляционный индекс, (coagulation index, CI), характеризующий коагуляционный потенциал крови пациента в целом, процессор IMPROCLOT™ рассчитывал CI автоматически на основании преобразования показателей R, α , К и МА. Нормальные значения коагуляционного индекса лежат в диапазоне между –3,0 и 3,0. Дополнительно в автоматическом режиме процессор анализатора рассчитывал модуль упругости G сгустка (референтный интервал (4,5–11,0) К).

Для коррекции выявленных нарушений свертывания крови использовали одноклассную донорскую свежезамороженную плазму, одноклассную лейкодеплецированную эритроцитарную массу, криопреципитат, плазменный концентрат фактора свертывания крови VIII и масляный раствор 1%-ного конакиона, разрешенные МЗ к применению у детей с периода новорожденности.

История болезни

Случай 1. Ребенок N., доношенный мальчик родился от 2-й нормально протекающей беременности (1-я беременность закончилась рождением здоровой девочки), 2-х срочных родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса при рождении 4020 г, рост 57 см, окружность головы 36 см, окружность груди 35 см, оценка по Апгар 8/9. Закричал сразу, к груди приложен через 2–3 часа после рождения. Мать ребенка отрицает наличие кровотечений у мужчин по материнской линии.

Согласно Национальному календарю прививок, проведена внутримышечная вакцинация против гепатита В в переднюю поверхность бедра, после чего через несколько часов возникла постинъекционная гематома бедра, вы-

зывающая болезненность у мальчика, а также мать отметила, что из места инъекции спустя несколько часов после вакцинации выделилось несколько капель крови.

В общем анализе крови (ОАК), взятом на 18-м часу жизни, зафиксирована анемия: (Hb 125 г/л, эритроциты $3,31 \times 10^{12}/л$, Ht 36,2 %); содержание тромбоцитов $282 \times 10^9/л$ соответствовало норме, лейкоциты составили $27,09 \times 10^9/л$ (верхняя граница возрастной нормы), лейкоцитарная формула также в пределах возрастной варибельности. В биохимическом анализе крови, взятом в это же время, изменений не отмечено. В коагулограмме, взятой на 20-м часу жизни, зарегистрировано укорочение общекоагуляционного показателя АЧТВ и снижение содержания фибриногена (АЧТВ 20,8 сек, ПВ 13 сек, ПТИ 0,85, МНО 1,19, фибриноген 1,19 г/л), при этом усилились клинические проявления геморрагического синдрома (кровоточивость из мест прокола кожи), а по данным ОАК (Hb 91 г/л, эритроциты $2,43 \times 10^{12}/л$, Ht 26,9 %), прогрессировал анемический синдром, требующий коррекции.

Произведена ТЭГ, в которой установлено: низкая функциональность факторов свертывания крови (R) 56,2 (референтный интервал 5–10), низкий уровень фибриногена 14,9 (референтный интервал 52–73), низкий коагуляционный индекс (CI) минус 42,3 (референтный интервал –3 + 3), снижение функции тромбоцитов (МА) 19,8 (референтный интервал 50–70), снижение механической прочности сгустка (G) 1,2К (референтный интервал 4,5К–11К), снижен динамический индекс тромбоцитов (ТPI) 0,4 (референтный интервал 5–90), т. е. данные в пользу выраженной гипокоагуляции. Выявленные изменения были расценены как дефицит витамин К-зависимых факторов на фоне снижения содержания фибриногена, коагулируемого тромбином. В экстренном порядке к исходу первых суток жизни выполнена трансфузия одноклассной свежезамороженной плазмы (СЗП) в объеме 15 мл/кг, а спустя полчаса трансфузия одноклассной лейкодеплецированной резус-совместимой эритроцитарной массы.

В возрасте 1 суток и 3-х часов зафиксировано появление алой крови и прожилки «старого» геморража по гастральному зонду, в связи с чем проведено титрование криопреципитата и ЛС «Октаплекс» последовательно в течение часа. На фоне гемостатической трансфузионной терапии отмечена клиничко-лабораторная

стабилизация состояния ребенка, а именно: гематома бедра не увеличивается в размерах, по данным ТЭГ – положительная динамика (R 9,2, уровень фибриногена 60,5, Cl минус 6,1, MA 36,6, G 2,9K, TPI 7,8). Показатели красной крови демонстрировали улучшения гемоглобиновой буферной системы, но не достигли желаемого уровня (Hb 108 г/л, эритроциты $3,36 \times 10^{12}/л$, Ht 32,4 %). Учитывая повышенный уровень прокальцитонина (ПКТ) 2,863 нг/мл, гипертермию в первые сутки жизни, невозможность исключить наличие у ребенка внутриутробной инфекции, была назначена антибактериальная терапия (сультасин и амикацин в возрастных дозировках), а также профилактическая противокандидозная терапия (флуконазол). Витамин К1 (Конакион) был введен дважды, суммарная доза за первые сутки составила 4 мг, в качестве ангиопротектора вводился этамзилат 12,5 %. Через час выполнена тромбоэластограмма: увеличено в 5 раз время образования первой нити фибрина – показатель (R) 56,2 мин; снижена максимальная амплитуда (MA) до 31,1 мм (референтный интервал 50–70 мм) на фоне снижения модуля упругости сгустка (G = 2,3K); увеличено в 5–6 раз время формирования сгустка фибрина с фиксированными свойствами (K = 17,4 мин); на существующую угрозу прогрессии геморрагического синдрома указывала отрицательная величина коагуляционного индекса (Cl = -6,1). Данные коагулограммы продемонстрировали возрастную норму для доношенных младенцев первых дней жизни (АЧТВ 43,5 сек, АЧТВ ratio 1,22 (норма 1,12–1,43), ПВ 15,8 сек, активность факторов протромбинового комплекса 77 %, МНО 1,19, ТВ 25,1, ТВ ratio 1,24 (норма 0,75–1,99), фибриноген 3,63), что подтверждало гемостатический ответ проводимого лечения, но не позволяло выявить причину геморрагического синдрома. На фоне гемостатической трансфузионной терапии отмечена клиническая стабилизация состояния ребенка, а именно: гематома бедра не увеличивается в размерах. На 3-и сутки жизни вновь отмечена отрицательная клинико-лабораторная динамика в состоянии ребенка: увеличение размеров гематомы бедра с распространением на правую паховую область, мошонку и живот, болезненность при пальпации. При этом движения правой ножки в полном объеме, признаков нарушения периферического кровообращения не отмечено. Зарегистрировано повторно удлинение времени образования первой нити фибрина

R = 43,6 мин, и время образования сгустка K = 8,1 мин, снижение величины $\alpha = 28,3^\circ$, показателя MA = 31,0 мм и коагуляционного индекса Cl = -33,3. Использование ТЭГ IMPROCLOT™ в режиме определения времени рекальцификации стабилизированной цитратной крови в присутствии каолина указывало на выраженные гипокоагуляционные изменения, подтверждавшие прогрессию геморрагического синдрома, но не позволявшие проводить селективную гемостатическую терапию. Поэтому дополнительно определено АПТВ 108с, удлиненное в 4,2 раза по сравнению с контролем. В экстренном порядке дополнительно введены донорская криоплазма и ЛС «Октаплекс». Ведение гемостатиков позволило временно приостановить прогрессию гемсиндрома, что было подтверждено данными регистрации ТЭГ: R = 12,3 мин; K = 2,9 мин; $\alpha = 57^\circ$; MA = 47 мм. Непосредственно сразу после проведенной коррекции селективное определение активности факторов свертывания крови (VIII, IX, XI или XII) не могло позволить выявить истинную причину коагулопатии. Поэтому через 72 часа после последней гемотрансфузии была повторно взята кровь путем пункции периферической вены. АЧТВ (95,9 сек, АЧТВ ratio 2,69 (норма 1,12–1,43), ПВ 14,9 сек, активность факторов протромбинового комплекса 84 % (норма 65–110 %), МНО 1,12, ТВ 18,7, ТВ ratio 0,93 (норма 0,75–1,99), фибриноген 3,88. Факторный анализ: фактор VIII 0,36 % (норма 50–154 % на 5–6 день жизни), фактор IX 24,7 % (норма 15–91 % на 5–6 день жизни).

Таким образом, был сформулирован уточненный клинический диагноз (основной): Наследственный дефицит фактора VIII (тяжелая гемофилия А (0,36 % фактора VIII)). Инфекция, специфичная для перинатального периода. Осложнения основного: Постинъекционная гематома правого бедра. Показано введение концентрата фактора свертывания крови VIII в виде ЛС «Октанат» из расчета 50 МЕ/кг через 8 часов в течение времени, необходимого для остановки кровотечения /достижения нормокоагуляции. Учитывая клинико-лабораторные данные (резко замедленную коагуляцию по АЧТВ) на момент постановки диагноза и распространяющуюся гематому, начато введение ЛС «Октанат» в указанной дозе в течение 5 дней. Прочие обследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и нейросонография – без патологии), ОАК – нормализация картины красной крови (Hb 129 г/л, эритроциты $3,91 \times 10^{12}/л$, Ht 38,4 %).

На 17-е сутки жизни мальчик на фоне отсутствия геморрагического синдрома был выписан на амбулаторный этап. Рекомендовано: охранительный режим, запрет на внутримышечные инъекции. Плановое обследование запланировано в УЗ «РНПЦ ДОГиИ» в возрасте старше 1 месяца для выполнения генетического анализа, уточнения степени тяжести гемофилии А и согласования дальнейшей тактики ведения пациента. Предложено выполнить генетическое исследование на предмет носительства мутации гена фактора VIII старшему ребенку (девочка).

Клинические проявления геморрагического синдрома – неспецифичный признак, который позволяет предположить тип кровоточивости (гематомный, петехиальный или смешанный). Анализируя настоящий клинический случай, следует отметить, что у мальчика изначально появилась подкожная гематома в месте вакцинации, затем зафиксирована кровоточивость из мест проколов кожи. В лабораторных тестах присутствовали убедительные данные в пользу возможного дефицита таких факторов свертывания, как VIII, XI, XI, XII. Прогрессирующий геморрагический и анемический синдромы явились основанием для трансфузии донорской СЗП, Октаплекса, криопреципитата. Трансфузия СЗП способна повысить в крови пациента активность фактора VIII на 20–25 %, активность фактора IX на 10–15 %, активность факторов протромбинового комплекса на 5–10 % [1, 3]. Криопреципитат – это компонент донорской крови человека, получаемый из свежезамороженной плазмы и содержащий факторы VIII, XIII, фактор Виллебранда, фибронектин и фибриноген. Трансфузия криопреципитата в совокупности с СЗП, вероятно, способствовала достижению минимального гемостатического порога активности фактора VIII, при котором величина АЧТВ может соответствовать референтному интервалу возрастной нормы у ребенка 1–2-х суток жизни [1, 3]. Это и было зафиксировано в коагулограмме (АЧТВ 43,5 сек), в ТЭГ (увеличение функциональной активности факторов свертывания и коагуляционного индекса). В состав же препарата «Октаплекс» входят витамин-К-зависимые факторы свертывания крови (II, VII, XI, X), протеины С и S; такая терапия ориентирована на коррекцию витамин К-зависимой формы геморрагического синдрома. С учетом периода полужизни (8–10 часов у детей первых месяцев жизни), исходная величина фактора VIII (у нашего пациента менее 1 %) теоретически может быть достигнута

через 40–48 часов, следовательно, определение активности причинно-значимых факторов имеет смысл выполнять либо до гемокоррекции, либо через двое-трое суток после нее [1, 3, 4].

Случай 2. Ребенок Y (мальчик) родился от 1-й физиологически протекающей беременности срочных (в сроке 277 дней) родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса 3420 г, рост 51 см; при первичном осмотре у ребенка выявлен врожденный порок развития лицевого скелета – расщелина верхней губы, альвеолярного отростка верхней челюсти слева. Оценка по Апгар 8/8 баллов. В первые сутки жизни отмечена кровоточивость из места прокола кожи для получения капиллярной крови с целью лабораторных исследований, длительность кровотечения составила от 30 минут до часа. В первичном ОАК – уровень Hb 152 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}/л$, Ht 44,5 %, тромбоциты $317 \times 10^9/л$. В коагулограмме – некоторое удлинение АЧТВ до 53 сек, протромбиновое время (ПТВ) – 13,8 сек, протромбиновый индекс (ПТИ) – 0,81, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,2, фибриноген – 2,68 г/л. К концу 1-х суток жизни на спине спонтанно появилась обширная гематома, распространившаяся от лопаток до пояснично-крестцового отдела, что было расценено как проявление коагулопатии неуточненного генеза, в коагулограмме АЧТВ удлинено до 67,1 сек, ПТВ 15,9 сек, ПТИ 0,71, МНО 1,41, фибриноген 2,98 г/л. В ОАК лабораторные данные в пользу острого анемического синдрома: Hb 64 г/л, эритроциты $1,93 \times 10^{12}/л$. Мальчик экстренно переведен в отделение реанимации для новорожденных с предварительным диагнозом: «Внутриутробная инфекция неуточненная, коагулопатия неуточненного генеза (дефицит факторов свертывания?). Острый анемический синдром, геморрагический синдром». В экстренном порядке проведена коррекция геморрагического и анемического синдромов: трансфузия одноклассной СЗП и эритроцитарной массы лейкодеплезированной совместимой с группой и резусом пациента. Затем введено ЛС «Октаплекс», этамзилат и витамин К₃. Состояние ребенка было стабилизировано, геморрагический и анемический синдром купированы: в ОАК Hb 153 г/л, эритроциты $4,85 \times 10^{12}/л$, Ht 44,2 %, тромбоциты $186 \times 10^9/л$; в коагулограмме АЧТВ 46 сек, ПТВ 13,3 сек, ПТИ 0,84, МНО 1,18, фибриноген 2,66 г/л. Спустя 72 часа после проведенных гемотрансфузий произведен

забор крови мальчика для проведения факторного анализа в условиях 4-го уровня профильного учреждения. Получены следующие результаты: АЧТВ 108,4 сек, АЧТВ пациент/АЧТВ контроль 3,03, ПТВ 13,1 сек, активность факторов протромбинового комплекса 98 %, МНО 1,01, ТВ 18,6 сек, ТВ пациент/ТВ контроль 0,92, фибриноген 3,7 г/л, активность фактора VIII 0,6 %, активность фактора IX 35,6 %. Таким образом, исследование функционального состояния свертывающей системы крови позволило выявить фактор, дефицит которого стал причиной клинических проявлений тяжелой коагулопатии, сформулирован диагноз основного заболевания по МКБ 10: «Наследственный дефицит фактора VIII, рубрика (D66), тяжелая гемофилия А». Для дальнейшего лечения мальчик был переведен на 4-й уровень перинатальной помощи, где после отпадения пупочного остатка открылось кровотечение, потребовавшее проведения патогенетической терапии (ЛС «Октанат» в дозе 50 МЕ/кг каждые 8 часов до прекращения кровотечения) [5].

Кровоточивость из мест прокола кожи и появление обширной гематомы в области спины определили показания для контроля свертывающей системы крови. Зарегистрированное удлинение АЧТВ до 53 сек на первые сутки жизни при нормальных значениях МНО и фибриногена позволяли заподозрить дефицит факторов XII, XI, IX, VIII. При этом, проведенных исследований было достаточно для исключения дефицита факторов I, II, V, VII, X. Неспецифические клинические проявления геморрагического синдрома (повышенная кровоточивость из мест инъекций, появление обширной гематомы на спине), прогрессирующие лабораторные изменения в пользу анемического и геморрагического синдрома явились поводом для экстренного уточнения коагулогического диагноза с проведением факторного анализа. При этом, уточнение причины гипокоагуляции возможно не ранее, чем через 48 часов после гемостатической коррекции. Таким образом, целесообразным является отсроченное определение активности факторов VIII, IX в образце стабилизированной и замороженной плазмы до начала проведения гемостатической терапии [5]. В обоих клинических случаях тяжелой гемофилии А у новорожденных мальчиков отсутствуют указания на семейный характер заболевания лица мужского пола с повышенной кровоточивостью).

Случай 3. Ребенок X (мальчик) родился от 2-й нормально протекающей беременности 2-х срочных (в сроке 266 дней) родов через естественные родовые пути. Состояние при рождении удовлетворительное, масса при рождении 4010 г, рост 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 36 см, оценка по Апгар 8/9. Закричал сразу, к груди приложен в родильном зале. После рождения находился на совместном пребывании, в динамике отмечено ухудшение состояния, обусловленное появлением и нарастанием дыхательной недостаточности, неврологической симптоматикой (угнетение ЦНС), срыгиваниями. Для дальнейшего лечения и обследования переведен в отделение реанимации. Состояние ребенка стремительно ухудшалось, что потребовало присоединения к аппарату ИВЛ, назначения кардиотонической терапии, антибактериальной терапии (учитывая высокий риск реализации внутриутробного инфицирования). При этом отмечалось выраженное вздутие живота, при пальпации которого в левом фланге определялось объемное образование с ровным, гладким краем. Выполнено УЗИ органов брюшной полости: в эпи/мезо/гипогастрии слева локализуется неоднородное образование с нечетким контуром размерами 84×41×62 мм с локусами кровотока в режиме ЦДК. На момент осмотра органную принадлежность определить не представлялось возможным (забрюшинное образование неясного генеза). На 2-е сутки жизни появились срыгивания алой кровью, в коагулограмме отмечались признаки гипокоагуляции (АЧТВ 120,9 сек, ПТВ 16,8 сек, фибриноген 1,29 г/л), в связи с чем для купирования геморрагического синдрома выполнена трансфузия СЗП одноименной группы и резус-фактора в объеме из расчета 20 мл/кг дважды. С целью коррекции гемоглобинового буфера и купирования анемического синдрома проведена трансфузия одноклассной лейкодеплецированной резус совместимой эритроцитарной массы. В течение последующих суток состояние мальчика относительно стабильное, тяжелое. Отмечено снижение кислородозависимости, смягчение параметров ИВЛ, отмена кардиотонической поддержки. При этом при отсутствии явных очагов воспаления отмечался гипертермический синдром. Клинические признаки ССВО инфекционного генеза (гипертермия, дыхательная недостаточность, сердечная недостаточность, неврологический компонент (угнетение ЦНС, судорожный синдром, олигурия), а также септические маркер-

ры воспаления (рост С-реактивного белка (СРБ), ПКТ, пр.) явились основанием для предположения диагноза бактериального сепсиса новорожденного и проведения дезэскалационной антибактериальной терапии (смена сульфасина и амикацина на меропенем с ванкомицином). Противогеморрагическая терапия (витамин К₁, этамзилат) проводилась в лечебной дозировке. На 3-и сутки жизни состояние пациента ухудшилось до крайне тяжелого: появился судорожный синдром с эпизодами десатурации, прогрессировал ДВС-синдром (легочное кровотечение, гематурия), в показателях КОС – лактат-ацидоз (лактат 5,8 ммоль/л), в биохимическом анализе крови зафиксирована гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, повышение АсАТ, гипокальциемия, СРБ 154,77; ПКТ – 8,08 нг/мл. В ОАК – Нb 79 г/л, Er $2,07 \times 10^{12}$ /л, Ht 20,8, тромбоциты 114×10^9 /л. Гемостазиограмма – гипокоагуляция (АЧТВ нет коагуляции, удлинение ПТВ до 18,2 сек, повышен показатель МНО до 1,41, резко снижен фибриноген 0,6 г/л). В цереброспинальной жидкости признаков воспалительного процесса не отмечалось (белок 0,77 г/л, глюкоза 2,5, цитоз $6,3 \times 10^6$ /л, лимфоциты 55 %, нейтрофил 45 %). В течение суток отмечался рост лактата до 9 ммоль/л. В качестве противошоковой терапии был введен гидрокортизон 2 мг/кг в/в болюсно. Учитывая прогрессирование анемического и геморрагического синдрома, выполнена трансфузия СЗП одноименной группы и резус-фактора, а затем трансфузия одноклеточной лейкодеплецированной резус-совместимой эритроцитарной массы; с целью коррекции гипофибриногемии проведено титрование криопреципитата 2 дозы; с целью коррекции гипоальбуминемии проведена трансфузия альбумина 10 %. По данным ОАК, отмечено повышение гемоглобина до 150 г/л и эритроцитов до $4,77 \times 10^{12}$ /л, зафиксировано снижение тромбоцитов до 97×10^9 /л. Клинически отрицательная динамика по респираторным и гемодинамическим показателям, потребовавшая «ужесточения» параметров ИВЛ, перевода на ВЧО (высокочастотную) ИВЛ, усиления инотропной поддержки; по данным УЗИ, отрицательная динамика за счет появления свободной жидкости в брюшной полости и малом тазу, а размеры неоднородного образования несколько увеличились (86×47×70 мм с локусами кровотока в режиме ЦДК). Геморрагический синдром прогрессировал (из эндотрахеальной

трубки санируется алая кровь), в связи с чем проведена трансфузия ЛС «Октаплекс». Ребенок лихорадил, проводилась антипиретическая терапия. По данным КОС, прогрессировал лактацидоз (лактат 11,9 ммоль/л). Несмотря на проводимую гемостатическую терапию, сохранялись лабораторные и клинические признаки гипокоагуляции, в связи с чем вновь проведено титрование СЗП, а затем криопреципитата. На 4-е сутки жизни сохранялась клиничко-лабораторная гипокоагуляция (гематурия, легочное и желудочно-кишечное кровотечение), с целью купирования которой проводились трансфузии СЗП дважды, криопреципитата, ЛС «Октаплекс»; анемический синдром «требовал» переливания эритроцитарной массы. Состояние ребенка оставалось крайне тяжелым, сохранялась высокая (70 %) кислородозависимость, «жесткие» параметры ИВЛ, нестабильность гемодинамики на фоне сочетанной терапии (добутамин + дофамин + норадреналин + милринон), прогрессировала олигурия. На эхокардиографии новорожденного ФВ-72 %; отмечалась дилатация камер сердца, сократительная функция миокарда желудочков снижена; митральная регургитация 1 ст., трикуспидальная регургитация 2 ст., легочная регургитация 2 ст. Систолическое давление в легочной артерии 100,0 мм рт. ст. Легочная гипертензия. Ребенок проконсультирован хирургом-онкологом, предположен диагноз «забрюшинное новообразование слева (нейробластома?)», выполнен забор следующих анализов для проведения в условиях РНПЦ 4-го уровня оказания помощи: 1) миелограмма из двух пяточных костей, 2) онкомаркеры, 3) общий анализ крови, 4) моча на биогенные амины, 5) коагулограмма.

Миелограмма: пунктат костного мозга из передней ости правой подвздошной кости богат клеточными элементами. Мегакариоцитов достаточное количество, встречаются единичные функционирующие формы, количество тромбоцитов несколько снижено. По клеточному составу схож с пунктатом из передней ости левой подвздошной кости. Бласты в пределах нормы, атипичные клетки не найдены.

Коагулограмма: АЧТВ 66,3; ПТВ 35,7; активность факторов ПТК 26 % (65–110); ТВ 36,7; фибриноген 1,14 г/л; факторный анализ: фактор II 49,8 %; фактор V 15,7 %; фактор VII 15,3 %; фактор VIII 78,3 %; фактор IX 58 %; фактор X 59,2 %.

Заключение: Изменения могут быть самостоятельной причиной кровотечения. Для коррек-

ции (сочетанный дефицит V и VII) использовать СЗП до 10–15 мл/кг + Октаплекс 20–25 мл/кг через 12 часов.

Биогенные амины: ГВК (гомованилиновая кислота) 130,635 мг/1 г (референтный интервал 18,05–23,34); ВМК ванилилминдалевая кислота) 16,276 мг/1 г (референтный интервал 9,17–11,69). Онкомаркеры от 5.04.21: АПФ (альфафетопротеин) 4229 нг/мл (референтный интервал 0–16400); НСЕ (нейроспецифическая енолаза) 95,72 нг/мл (референтный интервал 0–23); b-ХГТ (хорионический гонадотропин) 0,612 мМЕ/мл (референтный интервал менее 15). Прокальцитонин – повышение с 4,49 нг/мл до 8,08 нг/мл. С учетом данных осмотра, УЗИ брюшной полости, анатомического расположения образования, а также данных лабораторных исследований (НСЕ-95,72 нг/мл, ВМК-16,276 мг/мл; ГВК-130,635 мг/1 г CRE8900), предположено наличие у ребенка нейробластомы (?) забрюшинного пространства слева.

На 5-е сутки в биохимическом анализе крови отмечалось нарастание в динамике уровня общего и прямого билирубина (общий билирубин 349 мкмоль/л, прямой билирубин 83,36 мкмоль/л, рост печеночных трансаминаз (АЛАТ 1139 ед/л, АСАТ 3588 ед/л), повышение уровня СРБ (от 29,85 мг/л до 154,77 мг/л), умеренная гипопроотеинемия, гипоальбуминемия (общий белок от 39,1 г/л до 46,3 г/л, альбумин от 23,55 г/л до 25,26 г/л). В ОАК – снижение гемоглобина до 111 г/л (несмотря на проводимые неоднократные гемотрансфузии, в т. ч. на 5-е сутки СЗП, эритроцитарная масса, криопреципитат, ЛС «Октаплекс»); геморрагический синдром и тромбоцитопения носили прогрессирующий характер. Лейкоциты и формула крови без выраженных изменений. В ОАМ – протеинурия, макрогематурия, патологические цилиндры, лейкоцитурия. Несмотря на максимальную терапию, состояние с отрицательной динамикой, обусловленное прогрессированием синдрома полиорганной дисфункции, некурабельного ДВС-синдрома, развитием рефрактерного к терапии комбинированного шока. В возрасте 4,5 суток у ребенка развилась стойкая брадикардия с переходом в асистолию. Реанимационные мероприятия в полном объеме (3-х кратное введение Sol. Adrenalini 0.01 % – 0.5 ml с интервалом в 5 минут + закрытый массаж сердца в течение 30 минут) эффекта не имели, констатирована смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной: Новообразование неопределенного или неизвестного характера, неуточненное (нейробластома?). Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный.

Осложнения: Комбинированный перераспределительный дофаминрезистентный шок, с формированием абдоминального компартмент-синдрома. СПОД: ДН III. НК. ПЛГ. ДВС синдром. Легочное кровотечение. Парез ЖКТ. ОПП, олигоанурия. Анасарка. Острая печеночная недостаточность. Судорожный синдром (купирован). Гипертермический синдром (купирован). Сопутствующие: Крупновесный к сроку гестации.

Патологоанатомический диагноз:

Основное заболевание: Инфантильная гемангиоэндотелиома печени 1 типа с массивной секвестрацией фибрина и форменных элементов крови в опухолевой ткани, тромбоцитопенической пурпурой (синдром Казабаха-Мерритт): в анализах крови тромбоциты $114 \times 10^9/\text{л}$.

Осложнения основного заболевания: Распространенные кровоизлияния в легкие. Тромбоз внутрибрюшинного, внутripеченочного сегмента пупочной вены и множественные тромбы в печеночных венах с очаговыми массивными некрозами и кровоизлияниями в левой доле печени. Диффузная белковая и жировая дистрофия гепатоцитов, гиалиново-капельная дистрофия и очаговый некроз канальцевого эпителия почек. Интерстициальный отек миокарда с мелкими фокусами некрозов в папиллярных мышцах левого желудочка. Отек-набухание вещества головного мозга. Акцидентальная трансформация тимуса 3 степени.

Сопутствующие заболевания: Крупновесный к сроку гестации.

Патологоанатомический эпикриз:

У доношенного новорожденного мальчика имела место доброкачественная сосудистая опухоль печени, обусловившая развитие синдрома Казабаха-Мерритт. Заболевание усугубилось очаговым массивным некрозом печени вследствие тромбоза пупочной вены. Смерть ребенка наступила на 5-е сутки жизни от полиорганной недостаточности. Признаков сепсиса при морфологическом исследовании не обнаружено.

Результаты и обсуждение

Стремительный рост доброкачественной сосудистой опухоли печени способствовал активации тромбоцитов с последующей вторичной

активацией каскадов коагуляции, что в конечном итоге привело к потреблению факторов коагуляции с развитием некурабельного ДВС-синдрома. Лабораторные тесты демонстрировали гипокоагуляцию, торпидную к проводимой терапии, было предположено, что такие изменения могут быть самостоятельной причиной кровотечения, для коррекции которых целесообразно было использовать СЗП до 10–15 мл/кг + Октаплекс 20–25 мл/кг через 12 часов. При этом, повышение онкомаркеров (ГВК, ВМК, НСЕ) позволило предполагать в качестве генеза новообразования нейроblastому, что не нашло морфологического подтверждения. Тяжелое состояние пациента, наличие всех признаков ССВО (синдрома системного воспалительного ответа) явилось основанием для предположения диагноза неонатального сепсиса и проведения всего комплекса соответствующего Клиническому протоколу терапии.

Таким образом, обмен опытом между научными сотрудниками и практиками призван оптимизировать диагностический поиск и терапию у новорожденных с нарушениями свертывания крови.

Литература

1. Дмитриев, В. В. Практические вопросы клинической коагулологии. – Минск: Беларус. навука, 2017. – 278 с.
2. Srivastava, A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. – 2020. – Vol. 26, Suppl. 6. – P. 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
3. Минов, А. Ф., Дзядзько А. М., Руммо О. О. Тромбоэластометрические критерии коррекции нарушений гемостаза при трансплантации печени // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 57(2). – С. 35–41.
4. Галстян, Г. М., Полеводова О. А., Яковлева Е. В., Щеткина А. Е. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями // Гематология и трансфузиология. –

2019. – № 64(3). – С. 297–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316>

5. Войтович, Т. Н., Платонова О. А., Альферович Е. Н., Евстигнеев И. Н., Саржевская Е. Н., Дмитриев В. В. Наследственные нарушения свертывания крови у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 882–885.

6. Makeeva, N. I., Odinec Yu. V., Poddubnaya I. N. Sluchaj sindroma Kazabaha-Merritta u rebenka // Современная педиатрия. – 2018. – № 7(95). – С. 47–50.

7. Хачатрян, Л. А., Масчан А. А. Терапия детей с синдромом Казабаха-Мерритта // Педиатрия. – 2018. – № 97(4). – С. 125–134.

References

1. Dmitriev, V. V. Prakticheskie voprosy klinicheskoy koagulologii. – Minsk: Belaruskaya navuka, 2017. – 278 s.
2. Srivastava, A., Santagostino E., Dougall A. et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition // Haemophilia. – 2020. – Vol. 26, Suppl. 6. – P. 1–158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
3. Minov, A. F., Dzyadz'ko A. M., Rummo O. O. Tromboelastometricheskie kriterii korrekcii narushenij gemostaza pri transplantacii pecheni // Anesteziologiya i reanimatologiya. – 2012. – № 57(2). – P. 35–41.
4. Galstyan, G. M., Polevodova O. A., Yakovleva E. V., Shchekina A. E. Primenenie rotacionnoj tromboelastometrii dlya diagnostiki deficita faktorov svertyvaniya i kontrolya gemostaticheskoj terapii u bol'nyh nasledstvennymi koagulopatiyami // Gematologiya i transfuziologiya. – 2019. – № 64(3). – P. 297–316. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-3-297-316>
5. Vojtovich, T. N., Platonova O. A., Al'ferovich E. N., Evstigneev I. N., Sarzhevskaya E. N., Dmitriev V. V. Nasledstvennye narusheniya svertyvaniya krovi u novorozhdennyh v rannem neonatal'nom periode // Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski. – 2020. – Vol. 4, № 1. – S. 882–885.
6. Makeeva, N. I., Odinec Yu. V., Poddubnaya I. N. Sluchaj sindroma Kazabaha-Merritta u rebenka // Sovremennaya pediatriya. – 2018. – № 7(95). – P. 47–50.
7. Hachatryan, L. A., Maschan A. A. Terapiya detej s sindromom Kazabaha-Merritta // Pediatriya. – 2018. – № 97(4). – P. 125–134.

Поступила 30.01.2024 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.37>

*В. А. Лукашевич¹, В. В. Пономарев², С. В. Губкин³,
М. И. Тарасевич⁴, С. А. Малков⁴, Е. В. Выблова⁴*

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРЕНИРОВКИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КООРДИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Медицинский центр «ЭЛАР» г. Минск¹,
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский
университет»²,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»³,
УЗ «2 городская клиническая больница г. Минска»⁴*

Вопросы медицинской реабилитации пациентов после мозговой катастрофы остаются актуальными по ряду социально-экономических аспектов. Цель исследования состояла в изучении влияния комплексного лечения и медицинской реабилитации пациентов с инфарктом головного мозга основанного на новом методе тренировки динамической координации. В исследовании приняло участие 62 пациента с установленным диагнозом инфаркт головного мозга, рандомизированные в контрольную ($n = 29$) и основную ($n = 33$) исследовательские группы. Всем участникам исследования до начала лечения и после его окончания проводилось клиническое тестирование с применением клинических шкал. Для выполнения новой реабилитационной методики в основной группе применялась роботизированная экзоплатформа собственной разработки. В результате клинической апробации установлено, что новый метод повышает эффективность программы комплексной терапии на 37 % ($p = 0,008$), за счет улучшения функции ходьбы, а также нейромышечных скелетных и связанных с движением функций (OR = 1,37; 95 %CI: 1,1–1,78).

Ключевые слова: адаптивная кинезитерапия, инфаркт головного мозга, медицинская реабилитация, роботизированная экзоплатформа, эффективность реабилитации.

*U. A. Lukashevich, V. V. Ponomarev, S. V. Gubkin, M. I. Tarasevich,
S. A. Malkov, E. V. Vyblova*

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF DYNAMIC COORDINATION TRAINING IN PATIENTS WITH BRAIN INFARCTION

The issues of medical rehabilitation of patients after the brain disaster remain relevant in a number of socio-economic aspects. The purpose of the study was to study the effect of complex treatment and medical rehabilitation of patients with a heart attack of the brain based on the new method of training dynamic coordination. The study was attended by 62 patients with a diagnosis of cerebral infarction, randomized in the control ($n = 29$) and the main ($n = 33$) research groups. All participants in the study before the start of treatment and after its completion, clinical testing using clinical scales was carried out. To perform a new rehabilitation technique for dynamic coordination training, a robotic exoplatfrom was used. As a result of clinical testing, it was established that the new method increases the effectiveness of the complex therapy program regulated by the standards

of medical care by 37 % ($p = 0.008$), due to significant effects on the state of walking and neuromuscular skeletal and associated movement functions (OR = 1.37; 95 % CI: 1.1–1.78).

Key words: adaptive kinesitherapy, brain heart attack, medical rehabilitation, robotic exoplatform, rehabilitation effectiveness.

Введение

Медико-социальные аспекты медицинской реабилитации (МР) пациентов перенесших инфаркт головного мозга (ИГМ) являются актуальной социально-экономической проблемой современного общества, обусловленной быстрыми темпами роста заболевания, стойкой социальной дезадаптацией пациентов, а также высокими показателями смертности, превышающей 40 % и инвалидизации – к 2025 году более 30 % пациентов навсегда останутся стойкими инвалидами по причине нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций (НСДФ) [1–4].

В настоящее время, при восстановлении НСДФ, основное внимание уделяется методикам кинезитерапии (КТ) [5], в том числе с использованием роботизированных реабилитационных комплексов (РРК), формирующих паттерны эффективной двигательной адаптации (ДА). Вместе с тем, несмотря на доказанную эффективность РРК, последние обладают рядом недостатков, таких как: высокая стоимость, низкая пропускная способность и методическое однообразие, что ограничивает их практическую применимость [6].

Актуальность проблемы повышения эффективности лечения пациентов с ИГМ за счет разработки нового метода тренировки динамической координации (МТДК), основанного на применении передвижной роботизированной платформы (ПРП) поддержки шаговой локомоции, в сочетании с программой комплексной терапии (ПКТ) послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования состояла в изучении влияния комплексного лечения и медицинской реабилитации пациентов с инфарктом головного мозга основанного на новом методе тренировки динамической координации.

Материалы и методы исследования

Проведение исследования одобрено этическими комитетами: 1) ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (выписка из протокола № 4 заседания Комитета по этике БелМАПО от 31.10.2019 г.) и 2) УЗ «2-я городская клиническая больница,

г. Минск» (протокол №1 заседания комитета по этике УЗ «2-я городская клиническая больница» г. Минск от 07.05.2021 г.).

Работа являлась клиническим экспериментальным исследованием. Дизайн исследования – открытое контролируемое проспективное рандомизированное исследование по типу «случай – контроль». В исследовании приняло участие 62 пациента с диагнозом ИГМ подтвержденного нейровизуализацией. Все пациенты проходили лечение по ПКТ регламентированной стандартами протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» утверждённого Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 8 от 18.01.2018 года.

Критериями включения являлись: гемипарез в качестве ведущего симптома; возраст старше 40 лет; тяжесть ИГМ соответствующая 2–8 баллам по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США (ШТИ); время, прошедшее от момента мозговой катастрофы – от 3-х недель до 6-ти месяцев; желание пациента принимать участие в исследовании. Для исключения из исследования применялись следующие критерии: клинически установленный и подтвержденный данными ПЦР теста в сроки до 10-ти дней от момента госпитализации, диагноз – новая коронавирусная инфекция; когнитивные нарушения, затрудняющие коммуникацию; срок госпитализации пациента менее 7 дней; наличие выраженного, либо умеренно выраженного болевого синдрома; сочетанная патология периферической нервной системы; любые субъективные жалобы негативного характера, возникающие в ходе проведения исследования; отказ от участия в исследовании.

Исследование выполнялось в три этапа. На первом этапе осуществлялся отбор и рандомизация пациентов методом вытягивания карточек в контрольную «К» ($n = 29$) и основную «О» ($n = 33$) исследовательские группы. Всем участникам исследования до начала лечения (индекс 1) и после его окончания (индекс 2) проводилось клиническое тестирование в результате чего рассчитывались: 1) модифицированный индекс мобильности Ривермид (МИМР); 2) показатель динамики проводимой терапии

по Скандинавской шкале инсульта (СШИ); и 3) показатель состояния функции стереотипа походки (ФСП) при выполнении 10-ти метрового теста ходьбы (10МТХ). На втором этапе пациенты проходили лечение по ПКТ. В основной группе ПКТ дополнялась новой МТДК. Показатель регресса неврологической симптоматики рассчитывался как разность СШИ2 и СШИ1 и обозначался ΔСШИ. На третьем этапе полученные результаты подвергались статистической обработке в программном пакете «StatSoft STATISTICA 8.0.360» с оценкой эффективности МТДК. Критерий статистической значимости определялся при $p < 0,05$. Данные непараметрического характера представлялись в виде медианы (Me) верхнего (UQ) и нижнего (LQ) квартилей – $Me[UQ/LQ]$, данные параметрических свойств в виде $M + SD$. Применяемые в исследовании методы статистического анализа затрагивали базовую описательную статистику, классический анализ качественных и количественных данных генеральных совокупностей, корреляционный анализ, анализ сравнения двух и более независимых и зависимых выборок, анализ данных линейных регрессионных моделей, нелинейных регрессий и многомерных данных, а также метод обучения нейронных сетей в режиме классификации с радиальной базисной функцией и кросс энтропией.

Аппаратно-программный комплекс (рисунок 1) поддержки шаговой локомоции в виде ПРП представляет собой компактную мобильную антигравитационную раму (экзоплатформа)

с системой роботизированного привода нижних конечностей. На раме установлены электромеханические силовые приводы. К раме крепится подвесная система, фиксирующая пациента. Электромеханические приводы, за счет гибких тросов, связаны с ортопедическими модулями, фиксированными к стопам и нижним отделам голеней. Управление ПРП выполняется в двух режимах: 1) с пассивным приводом нижних конечностей, и 2) активными перемещениями. В рамках первого режима перемещение нижних конечностей пациента выполняется пассивным или активно-пассивным методом, при этом перемещаться могут как одна, так и две ноги. В режиме активных перемещений электромеханические силовые приводы не задействованы. МТДК направлена на коррекцию ФСП, баланса тела (БТ), мобильности и мотивации пациента.

Цель методики заключается в улучшении БТ и пространственного контроля, а также формировании навыка шагового движения. МТДК выполняется из исходного положения стоя. Пациент находится в системе гравитационной поддержки и выполняет подъем слабой ноги, перемещая ее вперед. Затем поднимает сильную ногу и также перемещает ее вперед. Оператор, при этом удерживает платформу от излишних поворотов и, при помощи пульта управления, помогает подъему слабой ноги. После активации подъема выполняет перемещение платформы вперед таким образом, чтобы слабая нога оказалась впереди. В процессе тренировок

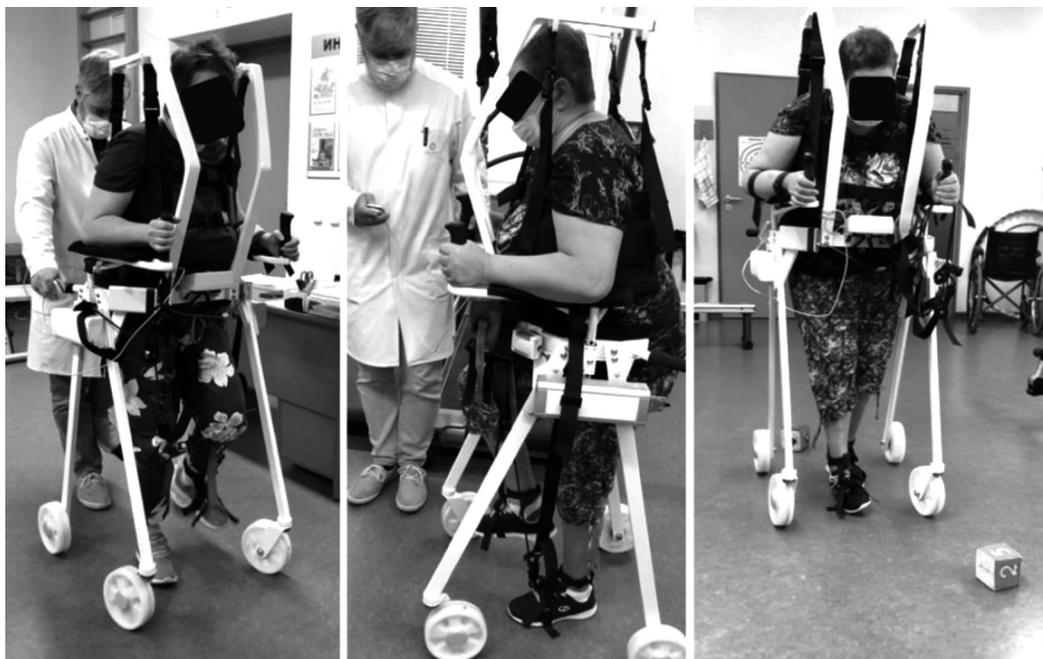


Рисунок 1. Передвижная роботизированная экзоплатформа



Рисунок 2. Упражнение «игра в мяч»

пользователь начинает самостоятельно управлять подъемом ног при помощи пульта управления. Аналогичным способом может выполняться ассистивное перемещение пациента назад. Через 7–10 сеансов тренировочные занятия дополняются активными целенаправленными упражнениями: 1) «линейная ходьба вперед»; 2) «челночная ходьба между препятствий»; 3) «ходьба через препятствия»; 4) «ходьба с утяжелителями» и 5) «игра в мяч» (рисунок 2). Время выполнения упражнения: до 30 минут. Кратность шаговых движений: до 300 раз.

Результаты исследования

Статистические данные демонстрируют однородность выборок двух исследовательских групп. Среднее значение количества сеансов МТДК составило $13,3 + 3,9$. Минимальное количество сеансов, равное 5, было зарегистрировано в 2-х случаях, максимальное количество сеансов составляло 20 и, также, было отмечено у 2 пациентов. Результаты объективной оценки состояния пациентов основной группы по результатам клинических шкал до и после проведения терапии представлены на рисунке 3.

Для анализа взаимосвязей между данными клинического тестирования полученными перед началом проведения лечения и переменной возраста в обеих исследовательских группах были построены соответствующие регрессионные модели со следующими статистически значимыми результатами:

1) ШБ1 – нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязей между изучаемыми признака-

ми может быть отклонена ($F = 5,77$; $R^2 = 0,095$, при $p < 0,02$) с большими значениями показателя у лиц старшего возраста;

2) МИМР1 – принимается нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязей между изучаемыми признаками;

3) СШИ1 – нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязей между изучаемыми признаками может быть отклонена ($F = 5,39$; $R^2 = 0,089$, при $p < 0,024$) с большими значениями показателя у лиц старшего возраста;

4) 10МТХ1 – значения критерия Дурбина-Вотсона составляет менее 1, что не позволяет принимать во внимание полученные данные;

5) ШФМ1 – нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязей между изучаемыми признаками может быть отклонена ($F = 6,33$; $R^2 = 0,10$, при $p < 0,012$) с большими значениями показателя у лиц старшего возраста;

6) ШТУ1 – принимается нулевая гипотеза об отсутствии взаимосвязей между изучаемыми признаками.

Полученные данные указывают на релевантные отношения показателей возраста с данными шкал ШБ1, СШИ1 и ШФМ1. При построении скаттерограммы зависимости данных переменных (рис. 4) определяется отсутствие системной дисперсии значений ШБ1, а также незначительный линейный прирост признаков СШИ1 и ШФМ1.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют наличие линейных зависимостей между переменной возраста и значениями клинических шкал ШБ1, СШИ1 и ШФМ1 с незначи-

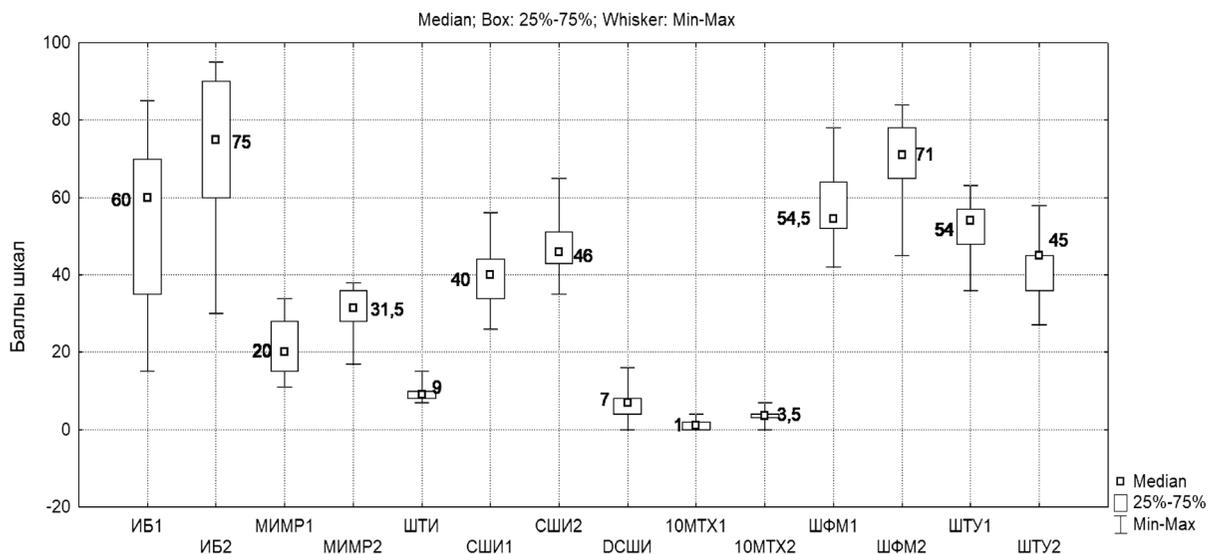


Рисунок 3. Результаты клинического тестирования в основной группе

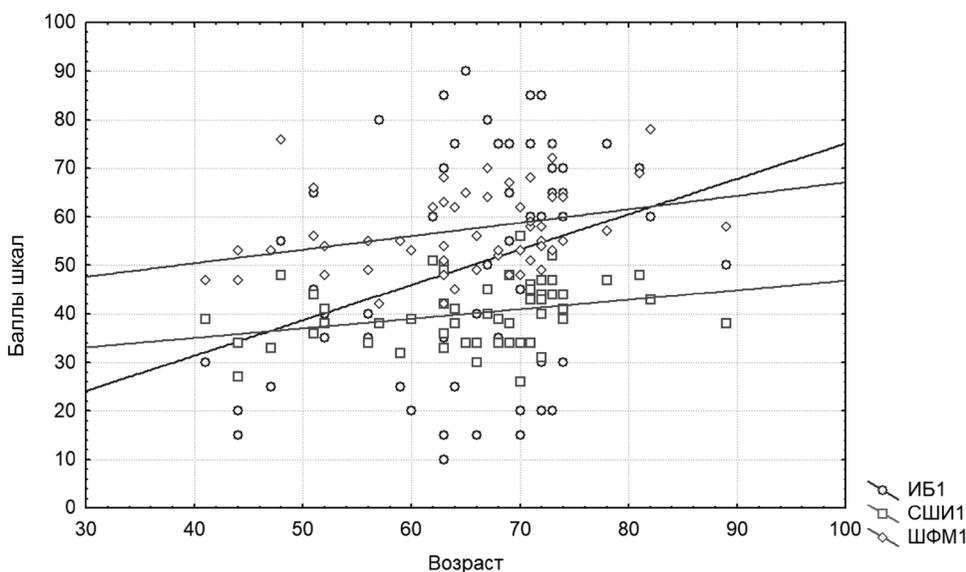


Рисунок 4. Скаттерграмма зависимости показателей возраста с данными ШБ1, СШИ1 и ШФМ1

тельной с долей вариации зависимой переменной соответственно равной 9,5 %, 8,9 % и 10 %.

Вместе с тем, при анализе переменной «срок госпитализации» и результатов клинического тестирования в исследуемых группах, полученных после проведения лечения, в отношении всех переменных ШБ2, МИМР2, СШИ2, 10МТХ2, ШФМ2 и ШТУ2, была принята нулевая гипотеза.

Таким образом, полученные данные демонстрируют отсутствие статистически значимых влияний срока госпитализации на клинические результаты проводимой терапии.

Далее, в ходе исследования выполнялся сравнительный анализ результатов клинического тестирования в обеих исследовательских группах. При сравнении двух зависимых выборок результатов клинических шкал (рисунок 5)

методом Вилкоксона в обеих исследовательских группах установлены достоверные статистически значимые различия (при $p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные указывают на наличие статистически значимого клинического результата достигнутого в ходе проведения ПКТ и комбинированного лечения по ПКТ и ИЭС.

При статистической обработке результатов клинических шкал, полученных после проведения терапии, в основной и контрольной группах пациентов с применением метода непараметрического сравнения двух независимых выборок Манна-Уитни, установлены статистически значимые различия в группах (при $p < 0,05$), в отношении показателей 10МТХ2 и ШФМ2, с положительной корреляционной связью (при $p < 0,04$).

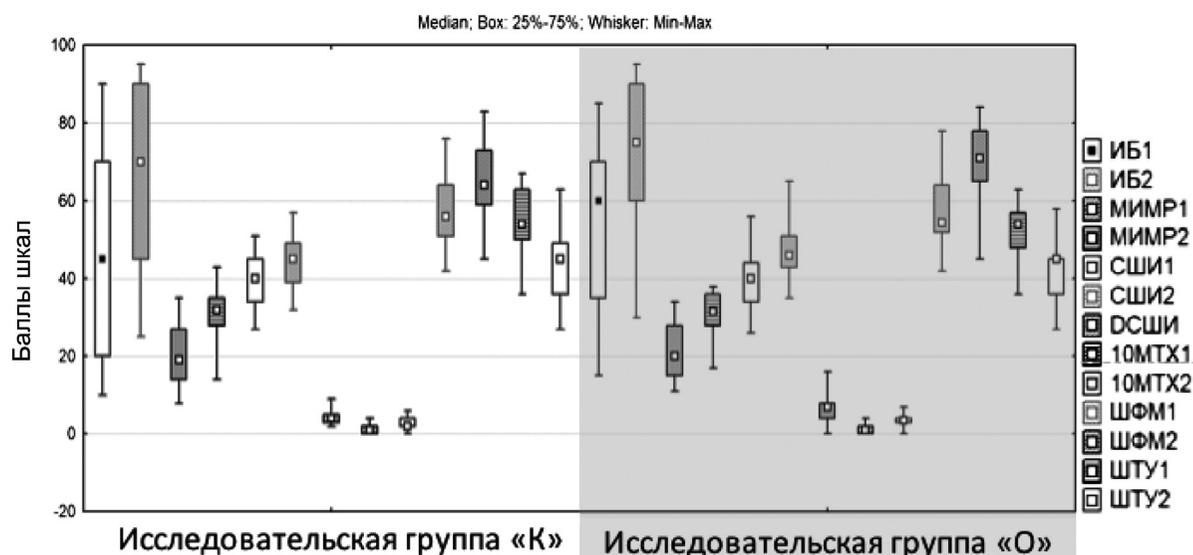


Рисунок 5. Результаты клинического тестирования в контрольной (1) основной (2) группах до и после проведения соответствующей программы терапии

Вместе с этим, согласно регрессионной модели между указанными переменными имеется взаимосвязь с долей вариации зависимой переменной 37,1 % ($F = 32,49$; $R^2 = 0,37$, при $p < 0,001$). При проведении логистической регрессии также установлены достоверные различия анализируемой переменной 10МТХ2 между группами, при этом применение методики комбинирования ПКТ и МТДК улучшает функцию ходьбы в 1,44 раза ($OR = 1,44$; 95 % CI: 1,0–2,1) с критерием достоверности равным 0,04 ($\chi^2 = 4,37$). Согласно логит-модели, имеются достоверные различия переменной ШФМ2 между исследуемыми группами, при этом применение методики комбинирования ПКТ и МТДК улучшает состояния моторных функций в 1,07 раза ($OR = 1,07$; 95 % CI: 1,0–1,14) с критерием достоверности равным 0,02 ($\chi^2 = 5,16$).

Значение ДСШИ в контрольной группе составило 4[5/3], в основной – 7[8/4]. При статистической обработке результатов переменной ДСШИ в исследуемых группах пациентов методом непараметрического сравнения двух независимых выборок Манна-Уитни установлены статистически значимые различия (при $p < 0,014$), с положительной корреляционной связью (при $p < 0,01$). С целью оценки возможности применимости показателя ДСШИ в отношении установления степени различия клинических результатов, полученных у пациентов в контрольной и основной группах, была проведена программа автоматического обучения нейронных сетей в режиме классификации (с радиальной базисной функцией и кросс

энтропией). В результате обучения было выделено 5 многослойных перцептронов в виде трех ROC вариаций из которых выделена наиболее оптимальная с большим значением натренированных циклов (рисунок 6).

При этом установлена чувствительность модели с долей истинно положительных случаев, равной 80 % (при пороге отсечения 0,62).

При составлении модели логистической регрессии зависимости переменной ДСШИ от дихотомической переменной, значения которой в первом случае соответствовало пациентам контрольной группы, а во втором – основной установлено, что МТДК повышает эффективность МР пациентов с ИГМ в 1,37 раза ($OR = 1,37$; 95 % CI: 1,1–1,78) с критерием достоверности равным 0,008 ($\chi^2 = 7,11$). Также установлено, что значение переменной ДСШИ, согласно уравнению линейной регрессии не связано с переменной «срок госпитализации», при $p < 0,424$ ($F = 0,65$, $R^2 = 0,01$).

Социально-экономическая проблема ИГМ очевидна. Так, по данным Американской ассоциации сердца к 2025 году 30 % лиц после ИГМ останутся стойкими инвалидами ввиду гемипареза [8]. Психобиосоциальное бремя нейрореабилитации лиц, перенесших ИГМ, с одной стороны обусловлено этическим долгом государства, с другой – экономическими затратами на проведение комплексной МР и поиском новых методов лечения [8, 9]. Несмотря на многоуровневую систему оказания помощи пациентам в остром, подостром и раннем восстановительном периодах ИГМ с привлечением

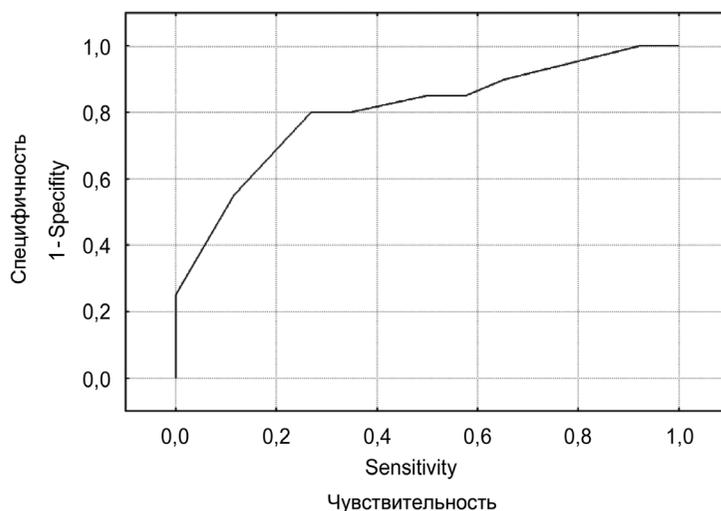


Рисунок 6. Кривая операционных характеристик (ROC-кривая) переменной ΔСШИ в оценке эффективности проводимой терапии

мультидисциплинарных бригад, до настоящего времени уровень смертности от мозговых катастроф в общей смертности населения достигает 11,8 %, что указывает на высокую актуальность практикоориентированных исследований в данном направлении, в том числе связанных с разработкой новых методик МР [8, 10]. Многообразие клинических проявлений ИГМ предопределяет выраженность нарушений НСДФ, которые, согласно «психобиосоциальной» модели, приводят к многокомпонентной дезадаптации пациента и требуют применения как традиционных методов физической реабилитации, так и сложных автоматизированных РРК [11–13].

Основополагающим элементом ДА пациентов после ИГМ считается способность к независимым передвижениям (мобильность). Восстановление мобильности, в первую очередь за счет коррекции ФСП и БТ ускоряет процесс социальной и психологической интеграции [14].

Физической реабилитации с элементами персонализированного подхода отводится основная роль в коррекции БТ и восстановлении утраченных двигательных умений (навыков), регистрирующихся у 86 % пациентов после ИГМ [15]. Применение КТ, вне зависимости от времени, прошедшего с момента ИГМ, имеет высокий класс и уровень клинических рекомендаций [16]. Ряд исследований указывает, что КТ позволяет снижать влияние некоторых факторов риска, улучшая при этом метаболизм глюкозы, повышая жесткость сосудов, стабилизируя артериальное давление и уровень холестерина, и, в комбинации с другими методиками, предотвращает развитие повторного ИГМ [17, 18].

Согласно клиническому обзору [19] установлено, что пациенты после ИГМ, у которых программа МР была дополнена РРК, быстрее приходили к независимому перемещению, но не получали значимого увеличения скорости шага. Вместе с этим, объективных преимуществ отдельной методики КТ в коррекции БТ, в том числе с применением РРК не установлено [20].

Таким образом, одной из первостепенных целей МР пациентов с ИГМ остается восстановление нарушений НСДФ, связанных с обеспечением мобильности, БТ и ФСП, при этом перспективное применение РРК является актуальным аспектом создания новых методик восстановительной терапии.

Выводы

В ходе проведенного исследования был предложен новый метод тренировки динамической координации, основанный на применении роботизированной платформы (собственная разработка) поддержки шаговой локомоции. В результате клинической апробации установлено, что новый метод повышает эффективность программы комплексной терапии пациентов с ИГМ на 37 % за счет улучшения функции ходьбы, а также нейромышечных скелетных и связанных с движением функций (OR = 1,37; 95 %CI: 1,1–1,78).

Литература

1. Béjot, Y., Daubail B., Jacquin A., Durier J., Osseby G. V., Rouaud O., Giroud M. Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85(5). – P. 509–513. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306203>.

2. *Mozaffarian, D., Benjamin E. J., Go A. S. et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(4). – P. e29–322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>.
3. *Mackay, J., Mensah G.* Atlas of heart disease and stroke. – Geneva: World Health Organization, 2004. – P. 112.
4. *World Health Organization: World Health Statistics 2008*. – Geneva, Switzerland: WHO Press, 2008. – 180 p.
5. *van Duijnhoven, H. J., Heeren A., Peters M. A., Veerbeek J. M., Kwakkel G., Geurts A. et al.* Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 2603–10. [10.1161/STROKEAHA.116.013839](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013839)
6. *Mehrholz, J., Pohl M.* Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices. *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 193–199. <https://doi.org/10.2340/16501977-0943>
7. *Tse, T., Carey L., Cadilhac D., Koh G. C., Baum C.* Application of the World Stroke Organization health system indicators and performance in Australia, Singapore, and the USA // *Int J Stroke*. – 2016. – Vol. 11(8). – P. 852–859. <https://doi.org/10.1177/1747493016660104>
8. *Virani, S. S., Alonso A., Aparicio H. J., Benjamin E. J. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American heart association // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143(8). – P. 254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
9. *Tashiro, S., Mizuno K., Kawakami M., Takahashi O. et al.* Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabilitation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke patients: an interventional study // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2019. – № 10. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1177/2040622319889259>
10. *Benjamin, E. J., Virani S. S., Callaway C. W., Chamberlain A. M. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American heart association // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 67–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>
11. *Saunders, D. H., Sanderson M., Hayes S., Johnson L. et al.* Physical fitness training for stroke patients (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 3. – P. CD003316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003316.pub7>
12. *Martino, C. A., Bonni S., Pellicciari M. C., Giorgi F., Caltagirone C., Koch G.* Health-related quality of life (HRQoL) after stroke: positive relationship between lower extremity and balance recovery // *Top Stroke Rehabilitation*. – 2020. – № 10. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1726070>
13. *Bruni, M. F., Melegari C., De Cola M. C., Bramanti A., Bramanti P., Calabrò R. S.* What does best evidence tell us about robotic gait rehabilitation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 48. – P. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.048>
14. *Laufer, Y., Elboim-Gabyzon M.* Does sensory transcutaneous electrical stimulation enhance motor recovery following a stroke? A systematic review // *Neurorehabil Neural Repair*. – 2011. – Vol. 25. – P. 799–809. <https://doi.org/10.1177/1545968310397205>
15. *Stoller, O., de Bruin E. D., Knols R. H., Hunt K. J.* Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol*. – 2012. – № 12. – P. 45.
16. *Nicholson, S., Sniehotta F., Van Wijck F., Greig C. A., Johnston M., McMurdo M. E. T., Dennis M., Mead G. E.* A systematic review of perceived barriers and motivators to physical activity after stroke // *Int J Stroke*. – 2013. – № 8. – P. 357–364.
17. *Mackay-Lyons, M., Thornton M., Ruggles T., Che M.* Non-pharmacological interventions for preventing secondary vascular events after stroke or transient ischemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – № 3. – P. CD008656.
18. *Takatori, K., Matsumoto D., Okada Y., Nakamura J., Shomoto K.* Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors // *Top Stroke Rehabil*. – 2012. – Vol. 19. – P. 377–383.
19. *Mehrholz, J.* Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices / *J. Mehrholz, M. Pohl // Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 193–199.
20. *The effect of a task-oriented training on trunk control ability, balance and gait of stroke patients / B. H. Kim // J Phys Ther Sci*. – 2012. – Vol. 24. – P. 519–522.

References

1. *Béjot, Y., Daubail B., Jacquin A., Durier J., Osseby G. V., Rouaud O., Giroud M.* Trends in the incidence of ischaemic stroke in young adults between 1985 and 2011: the Dijon Stroke Registry // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2014. – Vol. 85(5). – P. 509–513. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306203>.
2. *Mozaffarian, D., Benjamin E. J., Go A. S. et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(4). – P. e29–322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>.
3. *Mackay, J., Mensah G.* Atlas of heart disease and stroke. – Geneva: World Health Organization, 2004. – P. 112.
4. *World Health Organization: World Health Statistics 2008*. – Geneva, Switzerland: WHO Press; 2008. – 180 p.
5. *van Duijnhoven, H. J., Heeren A., Peters M. A., Veerbeek J. M., Kwakkel G., Geurts A. et al.* Effects of Exercise Therapy on Balance Capacity in Chronic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis // *Stroke*. – 2016. – Vol. 47. – P. 2603–10. [10.1161/STROKEAHA.116.013839](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013839)
6. *Mehrholz, J., Pohl M.* Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 193–199. <https://doi.org/10.2340/16501977-0943>
7. *Tse, T., Carey L., Cadilhac D., Koh G. C., Baum C.* Application of the World Stroke Organization health system indicators and performance in Australia, Singapore, and the USA // *Int J Stroke*. – 2016. – № 11(8). – P. 852–859. <https://doi.org/10.1177/1747493016660104>
8. *Virani, S. S., Alonso A., Aparicio H. J., Benjamin E. J. et al.* Heart disease and stroke statistics – 2021 update: a report from the American heart association // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143(8). – P. 254–743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
9. *Tashiro, S., Mizuno K., Kawakami M., Takahashi O. et al.* Neuromuscular electrical stimulation-enhanced rehabi-

litation is associated with not only motor but also somatosensory cortical plasticity in chronic stroke patients: an interventional study // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2019. – № 10. – P. 1–13. <https://doi.org/10.1177/2040622319889259>

10. Benjamin, E. J., Virani S. S., Callaway C. W., Chamberlain A. M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2018 update: a report from the American heart association // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – P. 467–492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000558>

11. Saunders, D. H., Sanderson M., Hayes S., Johnson L. et al. Physical fitness training for stroke patients (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – № 3. – P. CD003316. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003316.pub7>

12. Martino, C. A., Bonni S., Pellicciari M. C., Giorgi F., Caltagirone C., Koch G. Health-related quality of life (HRQoL) after stroke: positive relationship between lower extremity and balance recovery // *Top Stroke Rehabilitation*. – 2020. – № 10. – P. 1–7. <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1726070>

13. Bruni, M. F., Melegari C., De Cola M. C., Bramanti A., Bramanti P., Calabrò R. S. What does best evidence tell us about robotic gait rehabilitation in stroke patients: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2018. – Vol. 48. – P. 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.10.048>

14. Laufer, Y., Elboim-Gabyzon M. Does sensory transcutaneous electrical stimulation enhance motor recovery following a stroke? A systematic review // *Neurorehabil Neural*

Repair. – 2011. – Vol. 25. – P. 799–809. <https://doi.org/10.1177/1545968310397205>

15. Stoller, O., de Bruin E. D., Knols R. H., Hunt K. J. Effects of cardiovascular exercise early after stroke: systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol*. – 2012. – № 12. – P. 45.

16. Nicholson, S., Sniehotta F., Van Wijck F., Greig C. A., Johnston M., McMurdo M. E. T., Dennis M., Mead G. E. A systematic review of perceived barriers and motivators to physical activity after stroke // *Int J Stroke*. – 2013. – № 8. – P. 357–364.

17. Mackay-Lyons, M., Thornton M., Ruggles T., Che M. Non-pharmacological interventions for preventing secondary vascular events after stroke or transient ischemic attack // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2013. – № 3. – P. CD008656.

18. Takatori, K., Matsumoto D., Okada Y., Nakamura J., Shomoto K. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors // *Top Stroke Rehabil*. – 2012. – Vol. 19. – P. 377–383.

19. Mehrholz, J. Electromechanical-assisted gait training after stroke: a systematic review comparing end-effector and exoskeleton devices / J. Mehrholz, M. Pohl // *Journal of Rehabilitation Medicine*. – 2012. – Vol. 44, № 3. – P. 193–199.

20. *The effect of a task-oriented training on trunk control ability, balance and gait of stroke patients* / B. H. Kim // *J Phys Ther Sci*. – 2012. – Vol. 24. – P. 519–522.

Поступила 14.02.2024 г.

Е. Л. Малец, О. А. Корнелюк, Е. Д. Михелис, Е. Б. Галинская

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОЛЬФАКТОРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Республиканский научно-практический центр оториноларингологии

Патология обоняния является междисциплинарной проблемой. Обонятельные нарушения полиэтиологичны и встречаются при самых различных заболеваниях. Однако с этими жалобами пациенты в первую очередь обращаются к врачам оториноларингологам. В статье описаны этиопатогенетические механизмы нарушений обоняния, выявлены следующие основные причины и факторы риска развития ольфакторной дисфункции у взрослых пациентов: болезни носа и околоносовых пазух; острые респираторные вирусные заболевания; травмы головы, носа; последствия хирургического лечения в полости носа и на околоносовых пазухах, внутричерепных операций; болезни нервной системы; болезни эндокринной системы и внутренних органов; интоксикации; прием лекарственных средств; курение; алкогольная и наркотическая зависимость, возраст старше 65 лет, метаболические нарушения. Механизм нарушения обонятельной функции определяется уровнем поражения обонятельного анализатора и является кондуктивным, сенсоневральным, центральным и смешанным. Хронические заболевания носа и околоносовых пазух являются наиболее частой причиной обонятельной дисфункции. Своевременное выявление обонятельных расстройств принципиально важно для ранней диагностики заболеваний, их вызывающих. Определение причин и факторов риска ольфакторных нарушений является важной задачей, поскольку помогает определить тактику лечения пациентов.

Ключевые слова: обоняние, этиопатогенетические механизмы, причины обонятельной дисфункции.

A. L. Malets, V. A. Karnialiuk, E. D. Mikhelis, E. B. Galinskaya

MAIN CAUSES AND RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF OLFACTORY DYSFUNCTION IN ADULT PATIENTS

Pathology of smell is an interdisciplinary problem. Olfactory disorders are polyetiological and occur in a wide variety of diseases. However, with these complaints, patients first turn to otolaryngologists. The article describes the etiopathogenetic mechanisms of olfactory disorders, identifying the following main causes and risk factors for the development of olfactory dysfunction in adult patients: diseases of the nose and paranasal sinuses; acute respiratory viral diseases; head and nose injuries; consequences of surgical treatment in the nasal cavity and paranasal sinuses, intracranial operations; diseases of the nervous system; diseases of the endocrine system and internal organs; intoxication; taking medications; smoking; alcohol and drug addiction, age over 65 years, metabolic disorders. The mechanism of disturbance of the olfactory function is determined by the level of damage to the olfactory analyzer and is conductive, sensorineural, central and mixed. Chronic diseases of the nose and paranasal sinuses are the most common cause of olfactory dysfunction. Timely detection of olfactory disorders is fundamentally important for early diagnosis of the diseases that cause them. Determining the causes and risk factors of olfactory disorders is an important task, as it helps determine treatment tactics for patients.

Key words: smell, etiopathogenetic mechanisms, causes of olfactory dysfunction.

Обонятельные стимулы выполняют важную роль, осуществляя сигнальную функцию (пищевую, охранительную и ориентировочную) [1]. Восприятие запахов обеспечивает человеку защиту от неблагоприятных факторов внешней среды. В свою очередь, обонятельные нарушения могут способствовать возникновению и прогрессированию у пациента депрессивных расстройств, вызывают снижение работоспособности, влияют на качество жизни, повышают уровень бытового травматизма, могут приводить к потере профессиональных навыков у людей некоторых профессий (например, дегустатор, парфюмер, повар), а также к социальной дезадаптации [13].

Нарушения обоняния и вкуса представлены отдельной нозологической единицей в МКБ-10: с шифром R43.0 – anosmia, R 43.1 – паросмия, R43.2 – парагевзия, R43.8 – другие и неуточненные нарушения обоняния и вкусовой чувствительности. Тем не менее, ольфакторная дисфункция остается относительно плохо изученным симптомом и часто игнорируется медицинскими работниками. Проблема нарушения обоняния приобрела высокую актуальность в период пандемии новой коронавирусной инфекции (с 2020 года и по настоящее время), что дало новый толчок к изучению хемосенсорных нарушений. Истинная распространенность и частота встречаемости нарушений неясна. В разных странах мира распространенность дизосмии варьирует от 1 до 5 % [2]. В настоящее время проблема нарушений обоняния распространилась в более молодых возрастных группах, что связывают с экологическими, инфекционными причинами [17].

Патология обоняния является междисциплинарной проблемой. Обонятельные нарушения полиэтиологичны и встречаются при самых различных заболеваниях. Однако с этими жалобами пациенты в первую очередь обращаются к врачам оториноларингологам.

Своевременное выявление обонятельных расстройств принципиально важно для ранней диагностики заболеваний, их вызывающих. Определение причин и факторов риска ольфакторных нарушений является важной задачей, поскольку помогает определить тактику лечения пациентов.

Цель исследования: определить основные причины и факторы риска развития ольфакторной дисфункции у взрослых пациентов.

Результаты

1.1. Основные этио-патогенетические механизмы нарушения обоняния

Механизм нарушения обонятельной функции определяется уровнем поражения обонятельного анализатора [2, 7], который состоит из двух отделов: периферического и центрального (имеет подкорковую и корковую части).

Периферический отдел включает в себя обонятельные рецепторы, расположенные в толще слизистой оболочки, выстилающей обонятельную щель, и окруженные поддерживающими клетками, обонятельные нити и обонятельные луковицы. Центральный отдел обонятельного анализатора состоит из нейронов второго порядка, обонятельных трактов, несущих сигналы к первичной обонятельной коре (переднее обонятельное ядро, грушевидная кора, миндалевидное тело, обонятельный бугорок) и структур более высокого порядка (орбитальная префронтальная кора, таламус, гипоталамус, базальные ганглии и гиппокамп).

Выделяют следующие механизмы нарушения обонятельной функции [2, 7, 14]:

1. Кондуктивный механизм обусловлен механическим препятствием для попадания пахучего вещества в обонятельную щель. Такой механизм характерен для органических заболеваний носа и околоносовых пазух (полипозный риносинусит, смещенная носовая перегородка, особенно в верхней части; хронические риниты, в том числе аллергический; опухоли носа и околоносовых пазух и др.) и острых инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся отеком слизистой оболочки носа (острый ринит, острый риносинусит, вызванные прежде всего риновирусами, респираторно-синтициальным вирусом, вирусом гриппа и др.)

2. Сенсоневральный механизм – это механизм, при котором нарушение происходит на уровне периферического отдела анализатора (повреждение либо утрата нейроэпителлия или нерва), включая гибель нейронов вследствие нарушения их питания при повреждении опорных клеток (что является основной теорией возникновения дизосмии при коронавирусной инфекции COVID-19).

3. Центральный механизм связан с повреждением на уровне центрального отдела анализатора (дегенеративные заболевания головного

мозга, включая болезнь Паркинсона, Альцгеймера, опухоли).

4. Смешанный – является сочетанием вышеуказанных механизмов.

Классификация дизосмий по характеру нарушений:

1. Количественные нарушения: гипосмия (и как разновидность пресбиосмия) (снижение способности воспринимать запахи); гиперосмия (повышенную чувствительность к запахам); аносмия (полную потерю способности воспринимать запахи).

2. Качественные (о них мы можем судить исключительно по описанию самого пациента): паросмия (искаженное восприятие известных запахов); фантосмия (восприятие отсутствующих запахов); какосмия (восприятие запахов в неприятном качестве, может быть субъективной (неприятная обонятельная галлюцинация) и объективной (при заболеваниях полости носа, пазух и глотки)); обонятельная агнозия (невозможность идентифицировать запахи при сохраненной чувствительности и нормальных порогах обоняния, относится к центральным расстройствам); селективная аносмия (невозможность определять конкретные запахи при сохраненной чувствительности к другим).

1.2. Основные причины и факторы риска развития ольфакторной дисфункции у взрослых пациентов

Расстройства обоняния характерны для многих острых и хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Rombaux Ph. и его коллеги при изучении причин и факторов, вызывающих обонятельную дисфункцию, отметили, что при заболеваниях носа и околоносовых пазух в основном возникает гипосмия или аносмия, развивающаяся по кондуктивному механизму [22].

Учитывая высокую распространенность хронического полипозного риносинусита среди населения в целом (около 4 % в Европе), установлено, что хронические заболевания околоносовых пазух являются одной из наиболее частых причин обонятельной дисфункции [23]. К структурной патологии полости носа, приводящей к нарушению обоняния, относят наличие смещенной носовой перегородки, буллезной средней носовой раковины и новообразований в полости носа, атрезии и синехии носовой полости, хоан и носоглотки.

Развитие нарушения обоняния отмечается у пациентов с атрофическим ринитом. При этом

заболевании возникает нарушение мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа, уменьшение количества ресничек мерцательного эпителия, замедление их движения и, как следствие, образование густой слизи. Скопление ее является механическим препятствием на пути проникновения в обонятельную щель пахучих веществ. Инволюционные атрофические процессы в слизистой оболочке полости носа приводят к ее истончению, облитерации и уменьшению количества сосудов и объема кавернозной ткани, слизистых желез. Далее развивается метаплазия цилиндрического эпителия в плоский с атрофией железистой ткани, уменьшением числа ресничек на поверхности эпителиальных клеток, с образованием рубцов, корок. По мнению одних исследователей после длительного нарушения обоняния по кондуктивному типу нейроэпителиальные клетки анализатора (его периферического отдела) находятся в «бездействии». «Бездействие» в течение длительного времени служит причиной вторичного обонятельного неврита: вначале пороги восприятия запахов повышаются в небольшой степени, далее наблюдается значительное снижение функции обоняния (увеличение порогов восприятия и распознавания запахов), после отмечается аносмия. Учитывая хроническое течение атрофического процесса, ольфакторный неврит носит прогрессирующий характер. Эту теорию опосредовано подтверждает работа С. Huart и ее коллег, которые применили метод регистрации обонятельных вызванных потенциалов у пациентов с вторичным атрофическим ринитом и выявили центральные нарушения обоняния [5].

К экзогенным факторам, приводящим к атрофическим изменениям в слизистой оболочке полости носа (и как следствие – к нарушению обоняния), относят неблагоприятные климатические, экологические факторы: загрязнение окружающего воздуха токсическими газообразными веществами (в том числе, образующимися при курении), воздействие химических веществ (никеля и мышьяка), низкая и высокая температура окружающей среды, запыленность и загазованность воздуха, а также его сниженная влажность [6]. Кроме того, химические вещества (растворители, инсектициды, соли тяжелых металлов, угарный газ) оказывают прямое токсическое действие на обонятельные рецепторы [5].

Наркотические и алкогольные вещества вызывают дизосмию, связанную с изменениями в структурах мозга, ответственных за вторич-

ную, «когнитивную» обработку ольфакторных стимулов [18].

Эндоnazальное использование различных лекарственных средств нарушает механизм мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и приводит к обонятельной дисфункции. Сказанное в значительной степени относится к сосудосуживающим препаратам, которые широко применяются при острых и хронических заболеваниях полости носа и околоносовых пазух, а также к местным антибактериальным средствам [10].

Респираторные вирусы вызывают ольфакторную дисфункцию вследствие возникновения воспалительных изменений в слизистой оболочке носовой полости с развитием отека, нарушением мукоцилиарного клиренса, назальной обструкции. К наиболее значимым возбудителям, вызывающим вирусную обонятельную дисфункцию, относят риновирус, коронавирус, вирус парагриппа, Эпштейна–Барр [19].

Нарушение обоняния – один из наиболее распространенных симптомов новой коронавирусной инфекции. Нарушение хемосенсорной функции развивается в первые дни заболевания и может быть единственным симптомом COVID-19. Среди европейского населения обонятельная дисфункция, ассоциированная с COVID-19, встречалась в 60–80 % случаев, у представителей Восточной Азии – около 30 %. SARS-CoV-2 поражает опорные клетки обонятельного нейроэпителия, на поверхности которых находятся рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE-2). После связывания спайкового белка с рецептором ACE-2 вирус проникает в клетку-мишень путем эндоцитоза с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа. Рецепторные клетки обонятельного нейроэпителия не содержат рецепторы ACE-2, нарушение их функционирования и повреждение ресничек происходит из-за гибели опорных клеток, выполняющих защитную и трофическую функции. Именно гибель поддерживающих клеток считается ключевым моментом в развитии ковид-ассоциированной anosмии [21, 25]. Также существует гипотеза о прямом повреждении обонятельных рецепторных клеток, на поверхности которых обнаружена высокая экспрессия рецепторов CD 147 [8, 11].

Нарушения обоняния центрального генеза встречается при неврологических заболеваниях, например при болезни Альцгеймера и Паркинсона. При этом дизосмия, как правило, предшествует дебюту основного заболевания [9].

Обонятельная дисфункция наблюдается при врожденной патологии. Синдром Калманна – наследственное заболевание, которое проявляется anosмией и гипогонадотропным гипогонадизмом. Причиной anosмии является гипоплазия или аплазия обонятельных лукович и обонятельного тракта [12].

Дизосмия может возникать у пациентов с метаболическими нарушениями (недостаточность витамина B12, сывороточного железа, цинка, при эндокринных нарушениях) [20]. При исследовании взаимосвязи между уровнем цинка в сыворотке крови и обонятельной функцией у пациентов выявлено, что дефицит цинка увеличивает степень выраженности дизосмии. Снижение содержания цинка вызывает гибель обонятельных шванновских клеток, которые участвуют в обменных процессах в клетках обонятельных нервов и отвечают за регенерацию аксонов. По данным различных источников, идиопатическая обонятельная дисфункция может быть связана с дефицитом цинка [24]. Нередко это обусловлено снижением обоняния, связанным с возрастной инволюцией обонятельного анализатора (пресбиосмией).

В исследовании А. Нака и соавторов выявлено нарушение функции обоняния у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с осложненным течением заболевания [20].

Таким образом, можно выделить основные причины и факторы, приводящие к нарушениям обоняния у пациентов старше 18 лет [1, 4, 9, 11, 14, 17]:

1. Болезни носа и околоносовых пазух (новообразования, хронический ринит, аллергический ринит, смещенная носовая перегородка, хронические синуситы (в том числе полипозные) и др.) признаются наиболее частой причиной дизосмий.

2. Острые респираторные вирусные заболевания (COVID-19, грипп, риновирусная, аденовирусная инфекция и др.).

3. Травмы головы, носа (черепно-мозговая травма, перелом костей носа) [16].

4. Последствия хирургического лечения (операции в полости носа и на околоносовых пазухах, внутричерепные операции).

5. Болезни нервной системы (менингит, менингоэнцефалит, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, опухоли головного мозга, патология тройничного, лицевого и языкоглоточного нерва, психические заболевания и др. [3].

6. Болезни эндокринной системы (гипопитуитаризм, гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный

диабет, эндокринные нарушения при беременности).

7. Болезни внутренних органов (болезни печени, почек) [15].

8. Интоксикации, воздействие на слизистую оболочку полости носа химических веществ (растворителей, инсектицидов), солей тяжелых металлов, угарного газа.

9. Прием лекарственных средств (интраназальные симпатомиметики, местные анестетики, аминогликозиды, макролиды, антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, тербинафин, пропилиптоурацил, тиюрацил и др.).

10. Курение.

11. Алкогольная зависимость.

12. Наркотическая зависимость.

13. Возраст старше 65 лет (пресбиосмия).

14. Метаболические нарушения (недостаточность витамина B12, цинка, сывороточного железа).

В статье описаны этиопатогенетические механизмы нарушений обоняния, выявлены основные причины и факторы риска развития ольфакторной дисфункции у взрослых пациентов: болезни носа и околоносовых пазух; острые респираторные вирусные заболевания; травмы головы, носа; последствия хирургического лечения в полости носа и на околоносовых пазухах, внутричерепных операций; болезни нервной системы; болезни эндокринной системы и внутренних органов; интоксикации; прием лекарственных средств; курение; алкогольная и наркотическая зависимость, возраст старше 65 лет, метаболические нарушения. Механизм нарушения обонятельной функции определяется уровнем поражения обонятельного анализатора и может быть кондуктивным, сенсорным, центральным и смешанным. Хронические заболевания носа и околоносовых пазух являются наиболее частой причиной обонятельной дисфункции.

Литература

1. Бабиак, В. И. О медико-физиологической роли обонятельного и вкусового анализаторов / В. И. Бабиак, В. Н. Тулкин // Российская оториноларингология. – 2008. – Т. 33, № 2. – С. 14–23.

2. Богданов, В. Вл. Анатомофизиологические особенности обонятельного анализатора и современные методы диагностики нарушений обоняния / В. Вл. Богданов, А. В. Завадский, В. В. Богданов // Ринология. – 2013. – № 3. – С. 65–82.

3. Борисенко, Г. Н. Особенности обонятельной дисфункции у больных с психическими расстройствами /

Г. Н. Борисенко, Е. В. Носуля // Российская оториноларингология. – 2008. – Т. 35, № 4. – С. 42–45.

4. Вахрушев, С. Г. Диагностическая ценность различных методов ольфактометрии / С. Г. Вахрушев, А. С. Смбастьян // Российская оториноларингология. – 2016. – Т. 82, № 3. – С. 48–53.

5. Вахрушев, С. Г. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом / С. Г. Вахрушев, А. С. Смбастьян, Е. А. Ермайкина // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 109–118.

6. Каминская, Е. С. Влияние эколого-производственных факторов и курения на оценку симптомов и качество жизни пациентов с атрофическим ринитом / Е. С. Каминская, А. Р. Сакович // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2011. – Т. 5, № 4. – С. 38–43.

7. Лопатин, А. С. Современные методы исследования обонятельного анализатора. Динамика функции обоняния у пациентов с полипозным риносинуситом / А. С. Лопатин // Consillium Medicum. – 2014. – Т. 16, № 3. – С. 55–59.

8. Малец, Е. Л. Нарушения обоняния и вкусовой чувствительности, ассоциированные с COVID-19 / Е. Л. Малец [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2020. – Т. 10, № 4. – С. 360–370.

9. Пономарева, Т. А. Обонятельные нарушения при болезни Паркинсона: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11, 14.01.03 / Т. А. Пономарева. – М., 2016. – 122 л.

10. Рязанцев, С. В. Затрудненное носовое дыхание в практике оториноларинголога: чем помочь? / С. В. Рязанцев, С. С. Павлова // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 107–115.

11. Beltran-Corbellini, A. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study / A. Beltran-Corbellini [et al.] // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 1738–1741.

12. Bry-Gauillard, H. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH / H. Bry-Gauillard [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1102–1111.

13. Croy, I. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire / I. Croy [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267, № 1. – P. 67–71.

14. Hummel, T. Position Paper on olfactory dysfunction / T. Hummel [et al.] // Rhinology. – 2017. – Vol. 54, № 26. – P. 1–30.

15. Iacono, V. Impact of renal replacement therapies on olfactory ability: results of a cross-sectional case control study / V. Iacono [et al.] // J Nephrol. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 223–232.

16. Kim, S. W. Olfactory Dysfunction in Nasal Bone Fracture / S. W. Kim [et al.] // Arch Craniofac Surg. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 92–96.

17. Landis, B. N. A study on the frequency of olfactory dysfunction / B. N. Landis, C. G. Konnerth, T. Hummel // Laryngoscope. – 2004. – Vol. 114, № 10. – P. 1764–1769.

18. Maurage, P. Chemosensory event-related potentials in alcoholism: a specific impairment for olfactory function / P. Maurage [et al.] // Biol Psychol. – 2011. – Vol. 88, № 1. – P. 28–36.

19. Murakami, S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction / S. Murakami // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117, № 2. – P. 272–277.

20. Naka, A. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus / A. Naka [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267, № 4. – P. 547–550.

21. Reinhard, A. Anosmia and COVID-19 / A. Reinhard [et al.] // Rev Med Suisse. – 2020. – Vol. 16, № 691-2. – P. 849–851.

22. Rombaux, P. Smell disorders in ENT clinic / P. Rombaux [et al.] // B-ENT. – 2005. – Suppl. 1. – P. 97–107.

23. Seong, H. Cho Chronic Rhinosinusitis Phenotypes: An Approach to Better Medical Care for Chronic Rhinosinusitis / H. Cho Seong, C. Bachert, R. F. Lockey // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 639–642.

24. Tanaka, H. Relationship between the severity of olfactory dysfunction and serum zinc levels / H. Tanaka [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2023. – Vol. 280, № 7. – P. 3229–3236.

25. Vaira, L. A. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients / L. A. Vaira [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. 1103–1104.

References

1. Babiyak, V. I. O mediko-fiziologicheskoy roli obonyatel'nogo i vkusovogo analizatorov / V. I. Babiyak, V. N. Tulkin // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2008. – Vol. 33, № 2. – S. 14–23.

2. Bogdanov, V. VI. Anatomofiziologicheskie osobennosti obonyatel'nogo analizatora i sovremennye metody diagnostiki narushenij obonyaniya. / V. VI. Bogdanov, A. V. Zavadskij, V. V. Bogdanov // Rinologiya. 2013. – № 3. – S. 65–82.

3. Borisenko, G. N. Osobennosti obonyatel'noj disfunkcii u bol'nyh s psihicheskimi rasstrojstvami / G. N. Borisenko, E. V. Nosulya // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2008. – Vol. 35, № 4. – S. 42–45.

4. Vahrushev, S. G. Diagnosticheskaya cennost' razlichnyh metodov ol'faktometrii / S. G. Vahrushev, A. S. Smbatyan // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2016. – Vol. 82, № 3. – S. 48–53.

5. Vahrushev, S. G. Patogeneticheskie aspekty perceptivnyh rasstrojstv funkicii obonyaniya u pacientov s atroficheskim rinitom / S. G. Vahrushev, A. S. Smbatyan, E. A. Ermajkina // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2016. – № 6. – S. 109–118.

6. Kaminskaya, E. S. Vliyanie ekologo-proizvodstvennyh faktorov i kureniya na ocenku simptomov i kachestvo zhizni pacientov s atroficheskim rinitom / E. S. Kaminskaya, A. R. Sakovich // Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. – 2011. – Vol. 5, № 4. – S. 38–43.

7. Lopatin, A. S. Sovremennye metody issledovaniya obonyatel'nogo analizatora. Dinamika funkicii obonyaniya u pacientov s polipoznym rinosinusitom / A. S. Lopatin // Consillium Medicum. – 2014. – Vol. 16, № 3. – S. 55–59.

8. Malec, E. L. Narusheniya obonyaniya i vkusovoj chuvstvitel'nosti, associirovannye s COVID-19 / E. L. Malec [et al.] // Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa. – 2020. – Vol. 10, № 4. – S. 360–370.

9. Ponomareva, T. A. Obonyatel'nye narusheniya pri bolezni Parkinsona: dis. ... kand. med. nauk: 14.01.11, 14.01.03 / T. A. Ponomareva. – M., 2016. – 122 l.

10. Ryazancev, S. V. Zatrudnennoe nosovoe dyhanie v praktike otorinolaringologa: chem pomoch'? / S. V. Ryazancev, S. S. Pavlova // Rossijskaya otorinolaringologiya. – 2020. – Vol. 19, № 2. – S. 107–115.

11. Beltran-Corbellini, A. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study / A. Beltran-Corbellini [et al.] // European Journal of Neurology. – 2020. – Vol. 27, № 9. – P. 1738–1741.

12. Bry-Gaillard, H. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Morphology in Women With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism/Kallmann Syndrome: Effects of Recombinant Human FSH / N. Bry-Gaillard [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2017. – Vol. 102, № 4. – P. 1102–1111.

13. Croy, I. Individual significance of olfaction: development of a questionnaire / I. Croy [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267, № 1. – P. 67–71.

14. Hummel, T. Position Paper on olfactory dysfunction / T. Hummel [et al.] // Rhinology. – 2017. – Vol. 54, № 26. – P. 1–30.

15. Iacono, V. Impact of renal replacement therapies on olfactory ability: results of a cross-sectional case control study / V. Iacono [et al.] // J Nephrol. – 2022. – Vol. 35, № 1. – P. 223–232.

16. Kim, S. W. Olfactory Dysfunction in Nasal Bone Fracture / S. W. Kim [et al.] // Arch Craniofac Surg. – 2017. – Vol. 18, № 2. – P. 92–96.

17. Landis, B. N. A study on the frequency of olfactory dysfunction / B. N. Landis, C. G. Konnerth, T. Hummel // Laryngoscope. – 2004. – Vol. 114, № 10 – P. 1764–1769.

18. Maurage, P. Chemosensory event-related potentials in alcoholism: a specific impairment for olfactory function / R. Maurage [et al.] // Biol Psychol. – 2011. – Vol. 88, № 1. – P. 28–36.

19. Murakami, S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction / S. Murakami // Laryngoscope. – 2007. – Vol. 117, № 2. – P. 272–277.

20. Naka, A. Clinical significance of smell and taste disorders in patients with diabetes mellitus / A. Naka [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 267, № 4. – P. 547–550.

21. Reinhard, A. Anosmia and COVID-19 / A. Reinhard [et al.] // Rev Med Suisse. – 2020. – Vol. 16, № 691-2. – P. 849–851.

22. Rombaux, P. Smell disorders in ENT clinic / P. Rombaux [et al.] // B-ENT. – 2005. – Suppl. 1. – P. 97–107.

23. Seong, H. Cho Chronic Rhinosinusitis Phenotypes: An Approach to Better Medical Care for Chronic Rhinosinusitis / H. Cho Seong, C. Bachert, R. F. Lockey // J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – Vol. 4, № 4. – P. 639–642.

24. Tanaka, H. Relationship between the severity of olfactory dysfunction and serum zinc levels / H. Tanaka [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2023. – Vol. 280, № 7. – P. 3229–3236.

25. Vaira, L. A. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients / L. A. Vaira [et al.] // Int Forum Allergy Rhinol. – 2020. – Vol. 10, № 9. – P. 1103–1104.

Поступила 24.01.2024 г.

И. Н. Семененя, В. А. Переверзев

УНИКАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДОСТУПА К ПОДСОЗНАНИЮ: ВНУТРЕННИЙ МИР ЧЕЛОВЕКА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье рассмотрены уникальные, но малоизвестные разработки в области компьютерных технологий доступа к подсознанию, изучения (психозондирования) и коррекции (психокоррекции) определенных его сфер. С помощью психозондирования можно получить всю информацию о внутреннем мире человека, а внедрение в подсознание определенных закодированных смысловых языковых конструкций (фабул) способно перевернуть всю жизнь человека. В подсознании маскированная информация декодируется с помощью неизвестных еще нейропсихологических механизмов, встраивается в соответствующие семантические поля памяти, усваивается и начинает работать как на уровне подсознания, так и сознания, оказывая мощное всестороннее корректирующее воздействие на психику человека, влияя на его мировосприятие, поведение, процессы жизнедеятельности организма, течение болезней. Именно эти психотехнологии явились основой рождения сравнительно новой науки психозондирования, появления уникальных эффективных технологий лечения пациентов со многими тяжелыми заболеваниями, часть из которых считались до недавнего времени неизлечимыми. Немалый интерес представляет аппаратно-программный комплекс Mind Reader (читающий мысли) или детектор правды, имеющий гораздо больше преимуществ по сравнению с широко известным и не всегда эффективным полиграфом или детектором лжи. Затронуты вопросы перспектив возможной дальнейшей разработки новейших компьютерных психотехнологий, нацеленных на решение задач восстановления, сохранения и укрепления здоровья, высвобождения скрытых функциональных резервов человека с использованием информационных технологий на основе закодированных семантических психокорректирующих программ.

Ключевые слова: *подсознание, компьютерные психотехнологии, психозондирование, кодирование и декодирование смысловых языковых конструкций, психокоррекция, скрытые резервы человека.*

I. N. Semeneniya, V. A. Pereverzev

UNIQUE TECHNOLOGIES FOR ACCESSING THE SUBCONSCIOUS MIND: THE INNER WORLD OF MAN AND HIS CORRECTION

The article discusses unique but little-known developments in the field of computer technologies for accessing the subconscious, studying (psychoprobng) and correcting (psychocorrection) certain areas of it. With the help of psychoprobng, you can get all the information about a person's inner world, and the introduction of certain coded semantic language constructs (plots) into the subconscious can turn a person's whole life around. In the subconscious, masked information is decoded using still unknown neuropsychological mechanisms, integrated into the corresponding semantic fields of memory, assimilated and begins to work both at the level of the subconscious and consciousness, exerting a powerful comprehensive corrective effect on the human psyche, influencing his worldview, behavior, and life processes body, the course of diseases. It was these psychotechnologies that were the basis for the birth

of the relatively new science of psychoecology, the emergence of unique effective technologies for treating patients with many serious diseases, some of which were considered incurable until recently. Of considerable interest is the hardware and software complex Mind Reader (mind reader) or truth detector, which has many more advantages compared to the well-known and not always effective polygraph or lie detector. The issues of prospects for possible further development of the latest computer psychotechnologies aimed at solving the problems of restoring, preserving and promoting health, releasing hidden human functional reserves using information technologies based on encoded semantic psycho-corrective programs are raised.

Key words: subconscious mind, computer psychotechnologies, psychoecology, coding and decoding of semantic language constructions, psychosonding, psychocorrection, hidden reserves of a person.

Окончание XX века ознаменовалось открытием удивительных возможностей глубинного изучения феномена человека с колоссальными перспективами практического использования фундаментальных разработок. Этот прорыв обеспечен созданием уникальных компьютерных психотехнологий, позволивших работать с подсознанием человека.

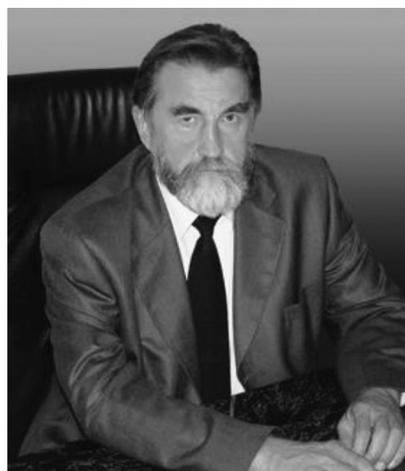
Почти одновременно в России и США начались разработки подходов к изучению внутреннего мира человека, управлению его поведением и болезнями с использованием скрытых резервов подсознания. Основоположник этого направления в России – Игорь Смирнов, сын генерал-полковника Виктора Абакумова, руководителя Главного управления контрразведки «СМЕРШ» Наркомата обороны СССР, Министра государственной безопасности СССР. Игорь Смирнов прожил 53 года (05.04.1951–05.11.2004), из них первые три – в Бутырской тюрьме, куда он был помещен вместе с матерью в трехмесячном возрасте в связи с арестом отца. После расстрела отца в декабре 1954 года (в возрасте 46 лет) и освобождения из заключения маленькому Игорю было выдано новое свидетельство

о рождении, где в графе «отец» стоял прочерк, а фамилия Абакумов была заменена на фамилию матери – Смирнов. В последние годы жизни профессор Игорь Викторович Смирнов был директором по науке ЗАО «НИИ психотехнологий» РАЕН и заведующим кафедрой психоэкологии Российского университета дружбы народов, созданной по его инициативе [4, 7, 13].

Игорь Смирнов произвел подлинный переворот в науке, вплотную подошел к разгадке ключевых тайн психической природы человека. Первые научные темы, выполненные под руководством Игоря Смирнова в конце 1970-х – начале 1980-х гг. и давшие толчок дальнейшей разработке уникальных технологий работы с подсознанием, назывались «Способность высших организмов к дистантным взаимодействиям» и «Физические поля биологических объектов, модулированные семантическим сигналом». Среди организаций-исполнителей этих работ тогда были Институт радиотехники и электроники АН СССР, НИИ ядерной физики МГУ и 1-й Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова, где Игорь Викторович работал заведующим лабораторией психокоррекции [7].



Виктор Семенович Абакумов



Игорь Викторович Смирнов

В начале 80-х годов Игорь Смирнов сумел с помощью компьютера войти в подсознание человека, прочесть его внутренний мир и произвести определенную коррекцию. В это же время в США его окрестили «отцом психотронного оружия». В 1993 г., после визита Смирнова в США, где он читал курс лекций по психотехнологиям, решением Федерального правительства США была создана российско-американская психотехнологическая компания Psychotechnologies Corporation, председателем Совета директоров которой был назначен Смирнов. Для него это была формальная должность. Ему предлагали большие деньги, гражданство и работу в США по данному направлению. Однако он отвечал: «Я – русский... Секретами Родины не торгую... Здесь Россия пока опережает весь мир. На том стоим и стоять будем» [5, 8].

Характеризуя свои разработки, Игорь Викторович говорил: «Мы влезает в святая святых человека – его душу. И впервые это сделано не с помощью интуиции, психологического обаяния, гипноза, а с помощью инструмента, железки. Мы придумали скальпель для души! Это, конечно, страшно, поэтому приходится быть очень осторожным... Психотехнологии – это кульминация всего, чем до сих пор занималось человечество. Это гораздо серьезней, чем атомная бомба и космические полеты... Сейчас мы создали только «каменный топор», хотя и им уже можно делать хирургическую операцию. Мы получили инструментальные способы доступа к подсознанию и коррекции его определенных сфер. А все остальное – уже частные приложения». Игорь Смирнов прекрасно понимал, что его разработки можно использовать не только во благо, но и со злым умыслом, поэтому у него были сомнения по поводу того, следует ли разрабатывать такие технологии. Он говорил: «Тут возникает дилемма: либо исполнять врачебный долг, получив новый чудодейственный инструмент в руки, либо, решив, что это инструмент от дьявола, разломать его и выбросить. Я исполняю свой врачебный долг. А ошибаемся мы или нет, узнаем, наверное, на том свете» [7, 8].

На гениальный дар Игоря Викторовича повлияли, по-видимому, способности его деда по материнской линии, известного гипнотизера Николая Орнальдо (Смирнова), закончившего медицинский факультет Петербургского университета и освоившего методы гипноза в Индии. Он первым проводил сеансы массового гип-

ноза в 1920–1930-х гг. в Москве, Баку, других городах и стал прототипом Воланда в романе Михаила Булгакова «Мастер и Маргарита». Орнальдо использовал также свой дар, чтобы лечить людей; возможности его психического воздействия на психику человека изучались в одной из секретных лабораторий НКВД [4].

В основе разработок Смирнова лежит использование семантических (смысловых) конструкций для исследования (психозондирования) и коррекции (психокоррекции) внутреннего мира человека, его психического и физического состояния в результате прямого доступа в подсознание с помощью компьютерной психотехнологической платформы. Главный инструмент в технологиях Смирнова – это слово, но, слово, внедряемое в психику человека неосознанно для этого человека, находящегося в обычном деятельном состоянии. Внедрение в подсознание определенных закодированных смысловых языковых конструкций (фабул), после изучения внутреннего мира конкретного человека, выяснения его внутренних проблем, о которых он даже может и не догадываться, способно перевернуть всю жизнь человека. В подсознании маскированная информация декодируется с помощью неизвестных нам еще нейропсихологических механизмов (Смирновым обнаружено, что 15 % людей не способны к декодированию предъявляемой информации – к ним нужны особые подходы), встраивается в соответствующие семантические поля памяти, усваивается и начинает работать как на уровне подсознания, так и сознания, оказывая мощное всестороннее корректирующее воздействие на психику человека, влияя на его мировосприятие, поведение, процессы жизнедеятельности организма, течение болезней [13].

С появлением компьютерных психотехнологий, разработанных Смирновым, известное выражение «человеческая душа – потемки» потеряло смысл. С помощью технологий психозондирования душу человека можно «вывернуть наизнанку», увидеть все ее потаенные уголки, а человек об этом и знать не будет. Кроме того, по мнению Смирнова, вскрыв душу человека как консервную банку, ее можно начинить любым содержанием по своему вкусу с помощью компьютерных технологий психокоррекции. Иными словами, разработанные технологии позволяют стирать прежнюю личность человека и «нафаршировать» подсознание другим «Я». А это, понятно, очень опасно. На первый взгляд это,

как и для многих революционных идей в науке, может показаться фантастикой. Однако практическая реализация этих идей доказала их истинность.

Огромное значение слова для человека связано с тем, что человек по своей сути, в первую очередь, – творение информационное (семантическое), и только потом – телесное, несмотря на то, что мы воспринимаем человека, в первую очередь, как тело. На наш взгляд, Вселенская идея человека – это идея информационного объекта, генератора психической энергии, который реализует себя с помощью тела, многократно обогащающего информационно-психическую деятельность. Совершенно очевидно то, что именно психика, как высшая и самая мощная регулирующая система в организме, делает тело человека человеком. И надо сказать, что в арсенале инструментов психоуправления задействованы все нервные и химические регуляторы организма, не говоря уже о таком канале регулирующего влияния на процессы жизнедеятельности как психоэнергетическое поле [11, 12].

Яркой демонстрацией роли психики в регуляции соматических процессов являются, к примеру, случаи, приводимые Игорем Смирновым: «Мы наблюдали двух женщин, у одной из которых в результате телесеансов Кашпировского в семидесятилетнем возрасте начали расти зубы, а у другой после сеансов Чумака исчезло неизлечимое витилиго». По мнению Игоря Смирнова Анатолием Кашпировским использовались варианты широко известных суггестивных техник, а «телесеансы Чумака по совокупности приемов являются вариантами шаманизма» [14]. Или случай с писателем Максимом Горьким, когда он, работая над книгой «Жизнь Матвея Кожемякина» и описывая сцену убийства мужем своей жены ударом ножа в печень, сам упал в обморок с появлением у него в области печени ярко-багровой полосы, исчезнувшей через несколько дней (истерическая стигма). Появление транзиторной стигмы у писателя было связано с его чрезмерно эмоциональной натурой и бурным переживанием описываемой сцены [2].

Выдающийся российский физиолог И. П. Павлов в конце жизни говорил: «В сущности, единственное, что нас интересует в жизни, – наше психическое содержание», которое, фактически, и является нашей жизнью. Поэтому состояние информационной среды, окружающей человека, определяет, в значительной степени, его ду-

ховное, нравственное и физическое здоровье. Слово, как ключевой компонент информационной среды, может ранить, убить или исцелить, может привести в движение гигантские потоки психической энергии людских масс, вызвать колоссальные изменения не только в общественной, но и в природной динамике. Поэтому глубочайший смысл заложен в маленькой фразе в Евангелие от Иоанна: «В начале было Слово...» [11].

Если говорить о деятельности политических или духовных лидеров наций и народов, то порой бывает достаточно «одного» слова руководителя государства, чтобы миллионы людей поднялись, например, на освободительную войну. Так, Махатма Ганди, один из руководителей и идеолог ненасильственного национально-освободительного движения Индии за независимость от Великобритании, опроверг расхожее мнение о том, что политика и мораль несовместимы. Он «стал совестью, духовным и политическим вождем трехсот миллионов человек, и одного его тихого слова было достаточно, чтобы эти миллионы объединялись в общей бескровной борьбе за освобождение своей страны, а пролитие крови врага влекло за собой всеиндийский пост и траур» [1].

Всплеск информационной свободы, произошедший после распада СССР, ввел в эйфорию большие массы населения, которые наслаждались ею, не понимая, куда это ведет. Тогда через СМИ в общественное сознание активно внедрялись идеалы общества потребления с фиксацией внимания на бытовой сфере. Если бы эта ситуация продолжалась достаточно долго, то произошла бы, в конце концов, девальвация национальных и духовных ценностей. А духовное разложение нации, как известно, – прямой путь к ее гибели.

Поэтому и родилось сравнительно недавно новое направление в науке, основоположник которого, Игорь Смирнов, назвал психоэкологией, т. е. наукой о человеке как информационном объекте или системе в информационной среде его обитания, о влиянии общественного сознания и социального климата на личность отдельного человека – его сознание, поведение, настроение и здоровье. Психоэкология родилась на стыке многих наук (психологии, психиатрии, нейролингвистики, нейро- и психофизиологии, математики, физики, информатики, кибернетики и др.) и имеет свой собственный концептуальный аппарат. Стержнем психоэколо-

гии являются психотехнологии [14]. Коллективом под руководством Игоря Смирнова запатентовано два десятка изобретений в области психотехнологий. Благодаря разработкам Смирнова впервые появилась возможность инструментально измерить психику человека, что является давней мечтой в психологии и психиатрии.

Ключевой этап в компьютерных психотехнологиях – прямой доступ к подсознанию, представляющему собой нашу семантическую память (в подсознании содержится до 99 % ее объема) и отвечающему за обработку, хранение и передачу информации в сознание, а также регуляцию функций организма через нейрогуморальные механизмы и, по-видимому, психические поля, т. е. физические поля неясной пока природы, прямо влияющие на молекулярно-генетические и физиологические процессы в организме. Таким образом, подсознание, в значительной мере, управляет нашим сознанием и здоровьем. По сравнению с сознанием подсознание – это подводная часть айсберга. В подсознании хранится вся информация, которая поступает к нам в течение жизни, начиная еще с периода внутриутробного развития, и никуда не исчезает. На уровне подсознания мы помним все, что с нами было, включая самые незначительные детали. Процесс воспоминания – это процесс «вытаскивания» сознанием соответствующей информации из подсознания. В основе многих наших желаний, фантазий, страхов, сновидений лежит работа подсознания, вытесняющего в сознание определенные семантические конструкции. Информация в подсознании организована в сложные семантические структуры, основой которых являются семантические поля [10, 14].

Психозондирование – это способ изучения подсознания человека, составления его детального психологического портрета с помощью компьютерных программ, которые внедряют в подсознание закодированную речь или образы. Возможность прямого внедрения информации в подсознание основана не только на ее кодировании и, соответственно, неспособности сознания ее распознать, но и на огромной скорости ввода информации. Если сознание способно воспринимать поступающую информацию со скоростью 10–14 единиц в миллисекунду, то технологии Смирнова обеспечивают 500–600 единиц в миллисекунду. При такой скорости сознание естественно не успевает воспринимать этот мощный поток информации

и пропускает его напрямиком в подсознание, где она декодируется и начинает работать [13].

При проведении процедуры психозондирования человек сидит перед экраном монитора, на котором быстро мелькают цифры, представляющие собой маскированные слова или образы (вместо слов тестируемый видит цифры, которые компьютерная программа «накладывает» сверху основного стимула), а фактически – задаваемые вопросы. Подсознание реагирует на них независимо от воли и желания человека. Тестируемый не осознает, что отвечает на какие-то вопросы. На весьма значимые для человека слова или образы, организм реагирует более бурно, нежели на малозначимые. Значимость информации для испытуемого может оцениваться по времени нажатия на специальную кнопку, частоте пульса, вызванным потенциалам в коре головного мозга, сосудистым реакциям, движениям тела. Чем больше времени проходит с момента предъявления неосознаваемого стимула до ответной реакции, например, нажатия кнопки, тем более значимым является этот стимул для человека. Если испытуемый отвлекается и нажимает на кнопку, не следя за экраном, неизбежно возникает «мимопопадание», сопровождающееся неприятным сигналом и сообщением об ошибке через наушники, которые надевают испытуемые. Затем компьютер обрабатывает полученную информацию и выдает результаты в доступной для понимания форме. Вся процедура занимает от нескольких минут до получаса [13, 14].

При обработке подсознанием одного и того же сигнала у разных людей включается различное количество ассоциативных связей. Например, слово «полотенце» у обычного человека не вызывает особых реакций, но у убийцы, который использовал его для вытирания крови на полу возле жертвы или своих окровавленных рук, вызовет бурную реакцию. Или слово «ключ». Оно имеет, по крайней мере, 3 значения – инструмент для открытия чего-либо, родник и дескриптор шрифта. Каждое значение слова «ключ» открывается в определенном словесно-семантическом окружении, например, «ключ в замочной скважине», «ключ бил из земли», «подобрать ключ к шифру». Это значит, что для каждого слова в подсознании имеется свое семантическое поле, гетерогенность и границы которого определяются уровнем развития индивидуума, его этнической принадлежностью, жизненным опытом и т. д.

Для целей психозондирования коллективом Смирнова разработано 73 кластера (семантических поля, сферы значимости), например, «Суицид», «Деньги», «Судимость», «Убийство», «Страх», «Ложь», «Психоз», «Рак», «Наркотик», «Секс», «Позор», «Власть», «Работа», «Успех», «Смерть», «Агрессия», «Депрессия», «Изнасилование» и т. д. Для каждого кластера подготовлен список конкретных слов, наиболее часто входящих в это семантическое поле. Например, кластер «Алкоголь» включает слова алкоголь, вино, водка, пиво, магазин, пивная, закуска, подворотня и др. Смирновым обнаружено, что тема алкоголь может быть значима для человека, тестируемого в состоянии абстиненции, но незначима для человека, находящегося в состоянии алкогольного опьянения. Она также может быть значима для родственников, озабоченных этой проблемой. Обнаружен и такой факт. Если психозондирование проводить вместе с изучением сосудистых реакций, то, у больного алкоголизмом, который скрывает свой порок, слова из кластера «Алкоголь» вызовут расширение сосудов головы, а у больного, не скрывающего своего заболевания, – сосуды головы сузятся [13].

При анализе результатов психозондирования учитывается не только цифровая величина слова или фразы, отражающая в целом ее значимость для индивидуума, например, 0,29 или 3,47, но и ее отклонение в ту или иную сторону – «+» или «-» по шкале Смирнова. Например, на слово «боль» отклонение вправо характеризует степень ее неприятия или боязни человеком, отклонение влево показывает влечение к боли, т. е. признаки мазохизма.

По словам Смирнова, объем информации, который извлекается из пациента в течение процедуры 40-минутного психозондирования (задается несколько тысяч вопросов и получается столько же ответов), примерно эквивалентен объему, добываемому психоаналитиком в США за три месяца ежедневной кропотливой работы с пациентом. Понятно, что помимо огромных временных затрат, здесь требуются «бешенные» деньги [6].

Многолетняя практика коллектива Смирнова показала, что психологи, психиатры и психоаналитики сильно сопротивляются таким подходам, поскольку здесь перечеркивается опыт их работы. Тем не менее, по мнению Смирнова, лет через 50 все будет иначе.

Один из способов психозондирования, базирующийся на методе компьютерного психо-семантического анализа, удостоенном Большой золотой медали на Международной выставке научных достижений в Брюсселе в 1997 г., – аппаратно-программный комплекс Mind Reader (АПК Mind Reader), или, по выражению Смирнова, «читалка мыслей». Эта разработка (патент Российской Федерации на изобретение от 11 декабря 2002 г.) позволяет получить абсолютно достоверную информацию, скрываемую людьми и не идет, понятно, ни в какое сравнение с так называемым полиграфом или детектором лжи, который можно обмануть. Кроме того, полиграф может показать положительный результат там, где его нет, если тестируется мнительный человек с повышенным уровнем тревожности, который волнуется при задаваемых вопросах. Здесь влияет сам факт падения подозрения

ПОЛИГРАФ	АПК MIND READER
Для проведения исследования требуется высококлассный специалист	Для проведения исследования специальных знаний не требуется
Время проведения одного исследования занимает около 2-х часов по одной теме	Время проведения одного исследования составляет около 30 минут по 20 темам
Требуется подключения разнообразных датчиков	Подключения датчиков не требуется
Испытуемый информирован о теме исследования	Испытуемый не догадывается о содержании исследования
Психофизиологическое состояние испытуемого оказывает влияние на результаты исследования	Психофизиологическое состояние испытуемого не оказывает влияние на результаты исследования (за исключением алкогольного и наркотического опьянений)
Испытуемый имеет возможность сознательно исказить результаты исследования, оказывать противодействие	Исказить результаты невозможно
Полученные результаты требуют интерпретации специалиста	Полученные результаты интерпретируются автоматически сразу после завершения тестирования
Экспертная и количественная оценка результатов строится на сравнительно маленькой статистической выборке, что снижает достоверность выводов	Стимульный материал насчитывает от двух до шести тысяч стимулов
Возможна сознательная фальсификация результатов оператором полиграфа	Фальсификация со стороны оператора исключена (не принимает участия)

на него, а также немало известных случаев осуждения невинных людей. Названный Смирновым детектором правды АПК Mind Reader гораздо проще в работе по сравнению с полиграфом. Процесс тестирования с его помощью занимает во много раз меньше времени и не требует специалистов для расшифровки результатов – это делает компьютер. Самое главное, что отличает детектор правды от детектора лжи, – это работа напрямую с подсознанием, минуя главного цензора – человеческое сознание. А подсознание, в отличие от сознания, – не врет [7–9].

В таблице приведены (в сокращенном варианте) основные отличия между технологиями использования полиграфа и АПК Mind Reader (по Смирнову И. В.).

Извлечь любую информацию из человека с помощью АПК Mind Reader можно в абсолютно непринужденном режиме, например, беседуя с ним о погоде, политике, музыке и др. По радио играет спокойная музыка или негромко шумит кондиционер. Но в шуме кондиционера, например, скрыты переведенные, к примеру, в ультразвуковой спектр вопросы, которые сознание не слышит, но подсознание их прекрасно улавливает и реагирует, что фиксируется встроенными в кресло датчиками по едва заметным вздрагиваниям тела. И получить ответ можно на любой вопрос, задаваемый подсознанию, которое знает все, а человек этому противиться не может.

На вопрос, может ли все-таки человек защититься от такого вторжения в его мозг, Игорь Смирнов отвечал: «Разве что залив в себя пять стаканов водки... Причем информацию, добытую из подсознания, человеку ни в коем случае не сообщают: она способна его убить. Не фигурально, а буквально – остановить работу сердца» [6].

АПК Mind Reader получил высокую оценку специалистов из Министерства обороны, Министерства внутренних дел, Министерства образования, ОАО «Аэрофлот» и других организаций Российской Федерации [7].

Таким образом, Игорь Смирнов разработал технологии спокойного извлечения необходимой информации из подсознания, в отличие от способов получения информации, использованных его отцом, Виктором Абакумовым, который выбивал признания из людей с применением методов грубой физической силы (пытки) [4]. Какая интересная связь поколений!

В тех случаях, когда психозондирование осуществляется не с целью оценки «чистоты помыслов» данного человека, а является лишь этапом в решении его психических и физических проблем, проводится процедура психокоррекции. В основе психокоррекции лежит перегруппировка семантических элементов подсознания, приводящих к изменению так называемой суггестивной парадигмы или ядра личности. Психокоррекция всегда индивидуальна и основана на разработке конкретной коррекционной программы или «ремонтной фабулы» по «дефектной ведомости» человека, которую дает психозондирование.

Составление фабулы или текста внушения – самый сложный и ответственный момент в психокоррекции. Главное в ней – найти ключевые, значимые для данного человека слова на его родном языке. При этом учитывается диалект, менталитет личности, вероисповедание. Принципиально важным является не только то, какие именно слова подобраны для составления фабулы, но и как они сказаны. Ведь хорошо известно, что одно и то же слово, произнесенное с разными интонациями или в разном контексте, может иметь совершенно различный смысл. Одни и те же слова и фразы разными людьми воспринимаются по-разному [13].

В среднем составление одной фабулы занимает около 6 часов. Готовая фабула кодируется с помощью акустического редактора, который превращает речевое сообщение в подобие шума, при прослушивании которого невозможно не только распознать смысл речевого сообщения, но и установить сам факт его наличия. Это возможно только при декодировании «шума» специально разработанными программами или мозгом человека. Полученный «шум» самостоятельно или после наложения на музыку записывается на компакт-диски. Прослушивать психокоррекционные программы можно в течение всего дня. Они могут звучать фоном при повседневной работе, эффективны даже во время сна.

После нескольких сеансов психокоррекции человек начинает строить свое поведение в соответствии с заложенной информацией, думая, что принимает решения самостоятельно. Описан, например, такой лабораторный эксперимент. В вентиляционную систему поместили динамик, через который транслировали в виде обычного шума вентилятора фразу: «В подвале крысы голодают, скорей несите им еду». Через

3 дня работники лаборатории массово начали приносить из дома еду животным [13, 14].

Подсознательно внушить человеку можно все что угодно, невнушаемых людей нет. Исключение составляют лица, находящиеся в состоянии сильного алкогольного опьянения.

Важно отметить, что некорректно составленная фабула способна нанести человеку огромный вред. После смерти Игоря Смирнова, его жена и соратник Елена Русалкина отметила: «В силу определенной специфики психокоррекции, разработкой фабул, кроме нас с мужем, не занимался никто. Учеников в этой области у нас нет» [8].

Кроме технологий аудиопсихокоррекции, коллективом Смирнова разработаны также технологии видеопсихокоррекции, основанные на использовании закодированных образов и сюжетных картинок, и технологии интенсивной психокоррекции, проводимой в состоянии сна и гипноза. При интенсивной психокоррекции воздействовать можно незакодированными словами и изображениями. Все психотехнологии, разработанные коллективом Игоря Смирнова, крайне сложны и трудоемки. Подробное описание, например, методик интенсивной психокоррекции, занимает семь томов отчета [6, 7, 13].

Игорь Викторович говорил: «...обучать решению задач психозологии в поточном режиме, к сожалению, весьма трудно и далеко не всегда возможно. Механически этому научить нельзя, в такие занятия душу надо вкладывать. Технологиям психозондирования исполнилось 22 года... И все это время я учусь каждый день, но порой чувствую себя слепым котенком. Поэтому пока многие наши инструменты мало кому доступны.

Вот решать с их помощью конкретные задачи проще. Можно внушить человеку отказ от наркотиков с заменой на что-то социально приемлемое – спорт, любовь. А можно – на покупку колбасы или голосование за определенного кандидата» [5, 8].

Весьма эффективными оказались разработки Смирнова в кадровой работе, а кадры, как известно, решают все. С помощью технологий психозондирования можно определить пригодность и отношение человека к той или иной работе, его профессиональную надежность и предсказуемость, истинные мотивы выбора места работы, выявить степень лояльности к руководству и организации в целом, личную преданность, принадлежность человека к криминальным кругам, конкретным криминальным деяниям, разоблачить того, кто работает на иностранные спецслужбы, установить наличие фактов использования служебного положения в корыстных целях, скрытые наклонности человека (склонность к алкоголизму, наркомании, суициду, половым извращениям, неоправданному риску, стремлению к мести), психологическую совместимость, семейные проблемы и многое другое.

Однажды служба безопасности одного из крупных банков России обратилась к Смирнову за помощью в выявлении работника или работников банка, которые вывели за рубеж активы на несколько десятков миллионов долларов. У службы безопасности банка на подозрении были 42 человека. Смирнов принял решение организовать проведение процедуры психозондирования, обставленной в виде обычного психологического тестирования. Все 42 человека



«У южнокорейцев также не получилось, при всей внешней радости» (И. В. Смирнов)

абсолютно добровольно согласились на эту процедуру. Психозондирование каждого работника длилось около 12 минут. После анализа распечаток подозрение пало только на 1 человека. Последующая проверка установила, что в выводе активов виноват именно он [13].

История последних десятилетий отчетливо показала, что важной задачей кадровой работы в вооруженных силах любого государства является выявление социально-опасных военнослужащих. Прежде всего, это связано с их экстремистскими проявлениями во время несения боевого дежурства с применением боевого оружия. Так, в 1998 г. с использованием технологий Смирнова было проведено обследование 450 военнослужащих 4-й гвардейской танковой Кантемировской дивизии из числа прибывшей молодежи, которое выявило среди них 14 лиц, предрасположенных к самоубийству (3,11 %), 10 – к алкоголизму (2,22 %), 10 – к криминальной сфере деятельности (2,22 %), 8 – к наркомании (1,77 %). После получения этой информации Главное военно-медицинское управление Министерства обороны Российской Федерации высказало заинтересованность в приобретении аппаратно-программного комплекса компьютерного психосемантического анализа для тестирования допризывников в войсках. С использованием разработок Смирнова было, в частности, выявлено, что в одном из регионов России в 1990-е гг. заявления на работу в милицию подавали молодые люди, у каждого второго из которых в «тайном» анамнезе были угон машин, рэкет, разбой, грабежи, у некоторых – кражи, сутенерства, подделки документов, изнасилования, хищения людей, продажа и употребление наркотиков и даже убийства [13, 14].

Весьма перспективными являются медицинские приложения компьютерных психотехнологий. Важно отметить, что в сфере медицины информационное, т. е. семантическое или смысловое воздействие нередко может быть более эффективным, чем лекарство или скальпель. Многие болезни человека возникают на фоне стрессов, душевных потрясений, переживаний. Со временем человек их, как бы, забывает, однако эти «сгустки» негативной информации навсегда остаются в его подсознании и могут провоцировать развитие различных, в том числе тяжелых, заболеваний. С помощью психотехнологий, прежде всего, компьютерного психосемантического анализа, работая с подсо-

знанием, можно осуществлять глубинную диагностику причин многих болезней. А ведь избавиться от проблемы, от болезни можно только ликвидировав ее причину. Именно работа с подсознанием позволяет выйти на механизмы эффективной коррекции нарушенных аутопсихопрограмм поведения, регуляции процессов жизнедеятельности, мобилизации функциональных резервов организма для борьбы с различными, прежде всего тяжелыми, заболеваниями человека [6, 7, 10, 13].

Как считал Игорь Смирнов: «Из-за расхождения во взглядах с традиционной медициной я уже более двадцати лет слышу «белой вороной» в научном психиатрическом мире. Если бы не личные успехи в лечении психохроников, возможно, не возглавлял бы сегодня Институт, не преподавал в столичных вузах, не руководил бы научной группой в Клинике психиатрии имени С. С. Корсакова, а был бы давно растоптан чиновниками от медицины и ставил бы в каком-нибудь глухом райцентре клизмы» [8].

Технологии Смирнова помогли многим пациентам избавиться от алкоголизма, наркозависимости, психических (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения) и психосоматических заболеваний (артериальная гипертония, эпилепсия, бронхиальная астма, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, псориаз, нейродермит) и др.

Принцип лечения алкоголиков и наркоманов Игорь Смирнов объяснял так: «Кластер негатива (просто отрицательной реакции человека – не важно, на что именно) искусственно накладывается на кластер понятия «героин» или «водка». В подсознании пациента эта связь закрепляется: теперь психика усвоила, что героин – это плохо, и вчерашнего наркомана от этого вещества просто воротит» [6].

Другой пример, приводимый Игорем Смирновым: «Однажды мы работали с женщиной-ученым, которую просто добивали соматические болезни. При «раскрутке» информации, спрятанной в подсознании, выявилась тайная склонность к лесбиянству, хотя женщина была дважды замужем и имела троих детей. Понятно, что ее сознание об этой глубоко запрятанной страсти даже не догадывалось. А постоянное ее подавление как раз и привело к болезням тела. Пришлось применять специальную психокоррекцию, чтобы женщина смогла жить дальше» [6].

Весьма интересным является случай с 34-летней пациенткой, которая с детства страдала

бронхиальной астмой. Под руководством Смирнова после выяснения с помощью психозондирования психогенной причины заболевания ее вылечили за один сеанс психокоррекции. Теперь она здорова и не принимает лекарств, в том числе гормональных [13].

По мнению Игоря Смирнова, бронхиальная астма, нередко развивающаяся после перенесенного бронхита или пневмонии, возникает только тогда, когда во время этих заболеваний у пациента имеется патологическая фиксация внимания на приступах затрудненного дыхания. Если фиксации не будет, не будет и бронхиальной астмы.

Приводим отрывок из интервью жены Игоря Смирнова Елены Русалкиной, которая вместе с мужем занималась разработкой указанных психотехнологий и лечением пациентов: «У нас была очаровательная пациентка, женщина с тридцатилетним стажем бронхиальной астмы... у нее была аллергия на шерсть домашних животных. Она лечилась в различных клиниках, испытала на себе все, включая гормональные препараты. Ничто не помогало. После лечения у нас астма у пациентки исчезла. И она исполнила свою мечту – взяла в дом собаку. Нам потребовалось всего полтора месяца. Уже в первой беседе мы нашли причину заболевания и поняли, когда и на чем произошла фиксация. Естественно на фоне пневмонии, это стандартно. Но здесь оказалась такая ситуация: когда наша пациентка была ребенком, ее родители – молодые ученые, полностью поглощенные научной деятельностью, – делегировали воспитание дочери бабушке и дедушке. А бабушка там авторитарная. Но когда ребенок болел – можно было все – лишь бы в радость. Вот на этом патологическая фиксация болезненного состояния и произошла. Пациентка в детстве зафиксировала симптомы болезни как выгодные для себя. И потом она так от трудностей отгораживалась. Это своеобразный способ защиты от реальности, очень распространенный. Кто-то уходит в алкоголь, кто-то в болезнь. А проблемы, если их не решать, наслаиваются, создавая иллюзию безвыходности. Мы разработали соответствующую фабулу, и астма прошла. И сейчас наша бывшая пациентка не пользуется никакими препаратами» [8].

Высокую эффективность показали компьютерные психотехнологии при лечении пациентов с эпилепсией и эпилептическим синдромом (если нет серьезных органических поражений

головного мозга, являющихся причиной болезни, например, опухоли), российских военнослужащих с тяжелыми психическими травмами, полученными в местах военных конфликтов (Афганистан, Чечня и др.).

Одной из важнейших проблем современной медицины является выявление глубинных психогенных причин возникновения злокачественных новообразований и разработка соответствующих психокорректирующих программ, позволяющих обеспечить соответствующие перестройки в психике и организме, направленные на регрессию злокачественного процесса.

Много медицинских проблем порождает, например, процесс родов, как одно из серьезных переживаний в онтогенезе человека, запечатлевающееся в подсознании, а затем «протреливающее» в сознание и соматическую сферу в виде различных психических и соматических расстройств [3]. Используя различные подходы, манипулируя с подсознанием, стирая негативные переживания и заменяя их позитивными, можно ликвидировать многие проблемы.

С помощью психотехнологий Смирнова можно повысить стрессоустойчивость, снизить тревожность, снять напряжение, депрессию, устранить сексуальные расстройства, купировать боль, в том числе фантомную, повысить уверенность в собственных силах, оптимизировать состояние, при котором возможно достижение высоких спортивных результатов.

Следует отметить, что еще до создания компьютерных психотехнологий, коллектив Игоря Смирнова добился больших успехов, готовя в 1979–1980 гг. 30 членов Олимпийской сборной СССР к выступлению на XXII Летних Олимпийских Играх в Москве. Все они стали золотыми медалистами Олимпиады-80, а завоевано было тогда олимпийцами Советского Союза всего 80 золотых медалей. Для их подготовки использовались запатентованные в 1979 г. психотехнологии: «Оптимизация состояния здорового человека» и «Повышение работоспособности спортсменов», основанные на психической мобилизации внутренних резервов организма для достижения высоких спортивных результатов [6–8].

Разработки Смирнова позволяют восстанавливать память тем, кто внезапно, по причинам, не связанным с алкоголизмом или наркоманией, исчезал на длительное время, а затем вновь появлялся в обществе, не помня собственное имя, есть ли у него семья, где живет

и т. д., но сохранив при этом профессиональные и бытовые навыки. Таких людей с лакунарной амнезией (частичной потерей памяти) в коллективе Смирнова прозвали «потеряшками». В основном это были социально благополучные психически и физически здоровые мужчины от 17 до 55 лет разных национальностей. Пропадали они в людных местах, а обнаруживались обычно возле железной дороги, на привокзальных лавочках, в канавах, конечных остановках городского транспорта. Первые «потеряшки» появились в клинике Смирнова в 1999 г. Максимальный зарегистрированный провал в памяти составлял 14 месяцев. Технологии восстановления памяти с помощью разработок Смирнова показали, что эти люди попадали в криминальные структуры, где им стирали память психотропными лекарственными средствами (по мнению специалистов применялись также опытные образцы неизвестных веществ из секретных военно-химических лабораторий), а также электрошоком, и использовали в тех или иных преступных целях как зомби. Воспоминания этих людей были настолько ужасными, что в коллективе Смирнова отказались от полного восстановления у них памяти на те события. Один из пациентов сказал: «дальше не надо, я с этим жить не смогу». По информации Смирнова в России зарегистрировано немало случаев, когда на месте заказных убийств задерживали совершивших их людей, которые даже не пытались скрыться и ничего не помнили. Таким образом, возможно, что эти «потеряшки» являлись «отработанным материалом» деятельности криминальных структур [5, 7].

Смирновым также разработаны новые психотехнологии неосознаваемого массового воздействия на людей. Это сделано для ликвидации паники во время природных и техногенных катастроф, подавления массовых беспорядков, борьбы с терроризмом, снижения преступного потенциала в обществе, особенно в регионах, склонных к межнациональным конфликтам, выявления среди потока авиапассажиров лиц, имеющих террористические и иные антисоциальные наклонности (перевозящих наркотики и др.).

Можно привести пример, когда воздействие на массы людей прямыми, некодированными текстами приводило к трагическим последствиям. Так, в 1993 г., когда Игорь Смирнов читал курс лекций по психотехнологиям в США (г. Вашингтон), к нему обратилось руководство ФБР с просьбой

помочь «разобраться» с сектой «Ветвь Давидова» в штате Техас (г. Уэйко), где обезумевшие фанатики заперлись в доме и грозились совершить акт самосожжения в качестве покаяния. Смирнов предложил записать голоса родных, зовущих самоубийц домой, в виде фраз типа «мамочка, мы по тебе соскучились», «папа, выходи», преобразовать их в неосознаваемые акустические сигналы и постоянно транслировать, например, в виде музыки из динамиков полицейских машин, окружавших дом, где заперлись сектанты. Но поскольку, на это нужно было время, а вся Америка в то время «бурлила» в связи с этими событиями, ФБР решило сделать это быстрее и прокрутило фразы родных через динамики напрямую без кодировки. В результате в секте началась паника и произошел акт самосожжения. Тогда погибло около 170 человек. Эта операция считается одной из самых провальных в истории ФБР [5, 6].

По поводу информационного оружия Игорь Смирнов говорил: «Победить терроризм реально лишь с помощью информационной войны, и это оружие у нас уже есть. С помощью скрытого акустического воздействия на людей можно контролировать их поведение, снижать уровень агрессии, минуя их волевой контроль. Смотрите – я записываю на компьютере свой голос, произвожу кодировку, речевой сигнал превращается в шум, накладывается на музыку. Слова вы не слышите, а вот ваше подсознание их не может не слышать. Если крутить эту музыку по радио, возникнет навязчивая идея. Это простейшее информационное оружие. Можно зашифровать и изображение. С 25-м кадром это не имеет ничего общего, это диспаратное видео, технологией которого в нашей стране владеем только мы. Через 12–14 минут образ начинает внедряться в сознание. Такой инструмент информационной войны, которым располагает лишь наша кафедра, по сей день не востребован» [5, 9].

К Смирнову обращались различные политические партии перед выборами, крупные бизнесмены, представители рекламных и пиар-компаний, финансовых пирамид для решения соответствующих задач. Однако, Игорь Смирнов под любыми предложениями им отказывал. Он говорил, что «Есть вещи, за которые братья ни при каких условиях мы не будем» [14].

Технологий скрытого психического воздействия на людей разработано в мире немало. В США, например, ими занимаются более 140 институтов. А в условиях расширяющихся

возможностей несанкционированного воздействия на психику больших масс населения, остро возникает вопрос о необходимости установления государственного контроля за применением различных психотехнологий, в том числе через СМИ. В 1999–2000 гг. Государственной Думой Российской Федерации рассматривался проект Федерального Закона «Об информационно-психологической (психофизической) безопасности человека в Российской Федерации», в подготовке которого активно участвовал Игорь Смирнов с коллегами как члены экспертного совета Комитета по безопасности Государственной Думы. Проект, однако, был отклонен и до сих пор, по имеющейся информации, этот вопрос не поднимался. А в США в настоящее время действует около 2000 нормативных правовых актов в этой сфере, потому что, по словам Смирнова: «Американцы боятся несанкционированного воздействия на психику похлеще, чем бен Ладена. И такой беспредел, который творится у нас в пирамидах и сектах, может присниться им только в самых жутких кошмарах» [6, 7, 14].

Если говорить о дальнейших перспективах развития компьютерных психотехнологий, то Игорь Смирнов их видел, в том числе, в создании интегрального интеллекта в форме человек-машина на основе психообратной связи с использованием аппаратно-программного комплекса, названного им психосемантическим резонатором. Фактически речь идет о возможности человека с помощью компьютера целенаправленно расширять свое сознание, высвобождать скрытые способности психики, в частности, разбираться с внутренними конфликтами, делать несокрушимой свою волю, мобилизовывать физические резервы организма для достижения высочайших спортивных результатов, блокировать болевую чувствительность, ускорять заживление ран и восстановление органов и тканей, высвобождать из глубин подсознания способность к феноменальному счету и памяти, быстрому обучению иностранным языкам, активировать свой творческий потенциал и, даже, открывать экстрасенсорные способности, а также многое другое. Возможно, что с их помощью удастся превращать преступников-рецидивистов и маньяков в нормальных людей, создавать агентов спецслужб высшего класса и т. д. Конечно, для этого нужны сверхмощные компьютеры. Но они реально открывают перед человеком сказочные возможности. Игорь Смирнов

говорил: «Я стремлюсь к тому, чтобы человек стал немножечко больше Богом, чем ему это дано на сегодняшний день... Мне бы хотелось, чтобы его внутри нас было больше, т. е. чтобы наше духовное все-таки возобладало над нашим физическим» [7, 14].

Несомненно, что мобилизация интеллектуальных и иных ресурсов любого государства для развития психотехнологий может внести значительный вклад в решение задач устойчивого социально-экономического развития страны и укрепления ее национальной безопасности. К сожалению, после смерти Игоря Смирнова в 2004 г., дальнейшая разработка этого крайне важного и крайне сложного научно-практического направления приостановилась [9].

Литература

1. Андреев, Д. Л. Роза Мира / Д. Л. Андреев. – М.: Изд-во: Товарищество «Клышников-Комаров и К», 1992. – 576 с.
2. Андреева, М. Ф. Переписка. Воспоминания. Статьи. Документы. – М.: Искусство, 1968. – 796 с.
3. Гроф, С. Психология будущего. Уроки современных исследований сознания / С. Гроф. – Пер. с англ. С. Офертаса. – М.: Ганга, 2021. – 544 с.
4. Игорь Смирнов: биография, книги, отзывы, цитаты, творчество и интересные факты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.syl.ru/article/314621/igor-smirnov-biografiya-knigi-otzyivy-tsitatyi-tvorchestvo-i-interesnyie-faktyi>. – Дата доступа: 19.11.2023.
5. Памяти гения психотехнологий Игоря Смирнова (1951–2004) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://m-kalashnikov.livejournal.com/316934.html>. – Дата доступа: 19.11.2023.
6. Психотехнологи работают с человеческой душой [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.galactic.org.ua/SLOVARI/p94.htm>. – Дата доступа: 19.12.2023.
7. Психотехнологии [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.psykor.info/index.php/2012-07-21-09-27-01.html>. – Дата доступа: 18.12.2023.
8. Психотехнологии. Елена Русалкина. Игорь Смирнов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20160607182911/http://moikompas.ru/compas/psiho>. – Дата доступа: 19.11.2023.
9. Психотехнологии, которые мы потеряли. Часть первая. Игорь Смирнов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://hrazvedka.ru/blog/psixotexnologii-kotorye-my-poteryali-chast-pervaya-igor-smirnov.html>. – Дата доступа: 12.11.2023.
10. Сельченко, К. В. Ключ к будущему: Практическое руководство для пользователя арттехнологического психопроцессора / К. В. Сельченко. – Минск: Харвест, 2004. – 768 с.
11. Семененя, И. Н. Проблема психической регуляции процессов жизнедеятельности / И. Н. Семененя // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2011. – № 3. – С. 121–128.
12. Семененя, И. Н. Проблема психосоматических расстройств: лекция / И. Н. Семененя, В. А. Переверзев //

Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 268–281.

13. Смирнов, И. В. Психотехнологии. Компьютерный психосемантический анализ и психокоррекция на неосознаваемом уровне / И. В. Смирнов, Е. В. Безносюк, А. Н. Журавлев. – М.: Издательская группа «Прогресс-Культура», 1995. – 416 с.

14. Смирнов, И. В. Психозэкология / И. В. Смирнов. – М.: Издательский Дом «Холодильное дело», 2003. – 336 с.

References

1. Andreev, D. L. Roza Mira / D. L. Andreev. – М.: Izdatel'stvo: Tovarishchestvo "Klyshnikov-Komarov i K", 1992. – 576 s.

2. Andreeva, M. F. Perepiska. Vospominaniya. Stati. Dokumenty. – М.: Iskusstvo, 1968. – 796 s.

3. Grof, S. Psihologiya budushchego. Uroki sovremennykh issledovaniy soznaniya / S. Grof; per. s angl. S. Ofertasa. – М.: Ganga, 2021. – 544 s.

4. Igor' Smirnov: biografiya, knigi, otzyvy, citaty, tvorchestvo i interesnye fakty [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.syl.ru/article/314621/igor-smirnov-biografiya-knigi-otzyivyi-tsitatyi-tvorchestvo-i-interesnye-faktyi>. – Access of date: 19.11.2023.

5. Pamyati geniya psihotekhnologij Igorya Smirnova (1951–2004) [Electronic resource]. – Access of mode: <https://m-kalashnikov.livejournal.com/316934.html>. – Access of date: 19.11.2023.

6. Psihotekhnologij rabotayut s chelovecheskoj dushoj [Electronic resource]. – Access of mode: <http://www.galactic.org.ua/SLOVARI/p94.htm>. – Access of date: 19.12.2023.

7. Psihotekhnologii [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.psykor.info/index.php/2012-07-21-09-27-01.html>. – Access of date: 18.12.2023.

8. Psihotekhnologii. Elena Rusalkina. Igor' Smirnov [Electronic resource]. – Access of mode: <https://web.archive.org/web/20160607182911/http://moikompas.ru/compas/psiho>. – Access of date: 19.11.2023.

9. Psihotekhnologii, kotorye my poteryali. Chast' pervaya. Igor' Smirnov [Electronic resource]. – Access of mode: <http://hrazvedka.ru/blog/psixotekhnologii-kotorye-my-poteryali-chast-pervaya-igor-smirnov.html>. – Access of date: 12.11.2023.

10. Sel'chenok, K. V. Klyuch k budushchemu: Prakticheskoe rukovodstvo dlya pol'zovatelya arttehnologicheskogo psihoprotsessora / K. V. Sel'chenok. – Minsk: Harvest, 2004. – 768 s.

11. Semeneyna, I. N. Problema psihicheskoy regulyatsii processov zhiznedeyatel'nosti / I. N. Semeneyna // Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya. – 2011. – № 3. – S. 121–128.

12. Semeneyna, I. N. Problema psihosomaticheskikh rasstrojstv: lekciya / I. N. Semeneyna, V. A. Pereverzev // Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa. – 2023. – Vol. 13, № 2. – S. 268–281.

13. Smirnov, I. V. Psihotekhnologii. Komp'yuternyj psihosemanticheskij analiz i psihokorrekcija na neosoznavaemom уровне / I. V. Smirnov, E. V. Beznosyuk, A. N. Zhuravlev. – М.: Izdatel'skaya gruppa "Progress-Kul'tura", 1995. – 416 s.

14. Smirnov, I. V. Psihoekologiya / I. V. Smirnov. – М.: Izdatel'skij Dom "Holodil'noe delo", 2003. – 336 s.

Поступила 15.01.2024 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.65>

Д. С. Шепелев², А. П. Беспальчук^{1,3}, Л. А. Давыдова¹,
А. Д. Титова¹, М. К. Пристром³, Д. В. Дуров², А. Б. Деменцов²

ТРАВМА НОГТЕВОГО КОМПЛЕКСА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минска²,
МЦ «Лодэ»³

Несмотря на то, что первое десятилетие XXI века Всемирная организация здравоохранения провозгласила декадой по лечению костей и суставов, определив профилактику и реабилитацию при травмах конечностей как одну из пяти приоритетных проблем, до сих пор не выработано общепринятого алгоритма оказания помощи пациентам с повреждениями ногтевых фаланг.

Травмы дистальных фаланг являются одними из самых распространенных у людей, обращающихся за экстренной медицинской помощью, независимо от их пола, возраста и рода занятий. Их последствия могут приводить к нарушению эстетического вида руки, снижению работоспособности, а иногда, даже, к вынужденной смене рода профессиональной деятельности пострадавших. Объектом исследования явились 46 пациентов (54 травмированных пальца) с открытыми повреждениями ногтевого комплекса.

Отдаленные результаты лечения были изучены в сроках до одного года с момента получения травмы с использованием визуальной аналоговой шкалы (косметический вид) и русифицированной версии DASH (функциональный исход). В 39 (37 пациентов, 80,4 %) случаях мы констатировали отличный, в 7 (3 пациента, 6,5 %) – хороший и в 8 (6 пациентов, 13,1 %) – удовлетворительный результат лечения.

В ходе проведенного исследования мы установили, что временное укрытие ногтевого ложа утильной ногтевой пластинкой или искусственным трансплантатом ногтевой пластинки: а) снижает болезненность во время последующих этапных перевязок на амбулаторном этапе; б) способствует нормальному росту новой ногтевой пластинки; в) ускоряет процесс заживления, поскольку минимизируется травматизация ногтевого ложа; г) ногтевая пластинка выступает в роли естественной шины, благодаря чему, в большинстве случаев, не требуется дополнительная внешняя фиксация травмированного сегмента.

Ключевые слова: травматическое повреждение ногтевого комплекса, шов ногтевого ложа, рефиксация ногтевой пластинки, протезирование ногтевой пластинки.

D. S. Shepelev, A. P. Bespalchuk, L. A. Davydova, M. K. Pristrom,
D. V. Durov, A. B. Dementsov

TRAUMA OF THE NAIL COMPLEX: A MODERN VIEW TO THE PROBLEM OF MEDICAL CARE

Despite the fact that the first decade of the XXI century was proclaimed by the World Health Organization as the decade of bone and joint treatment, defining the prevention and treatment of limb injuries as one of the five priority problems of musculoskeletal diseases, there is still no developed generally accepted algorithm for the management of patients with nail phalanx injuries, and the opinions of specialists are often diametrically divergent.

Trauma to the distal phalanx of the fingers is one of the most common hand injuries in patients seeking emergency medical care, regardless of gender, age, or occupation. The consequences of nail phalangeal injuries worsen the aesthetic appearance of the hand, reduce the ability to work, and sometimes may even lead to a change in the patients' occupation.

When nail complex trauma is combined with a distal phalanx fracture, it is necessary not only to restore the integrity of the nail bed, but also to stabilize the bone fragments. An important point in such situations is the use of a nail plate to temporarily cover the restored nail bed. Firstly, it serves as a stabilizing element for the reponated phalangeal fragments. Secondly, its use leads to a decrease in the percentage of scar formation in the nail bed.

During the study, in 39 (37 patients, 80.4 %) cases we found an excellent, in 7 (3 patients, 6.5 %) – good and in 8 (6 patients, 13.1 %) – satisfactory result of treatment.

As a result of our study, we have proved that temporary covering of the nail bed with a utilized nail plate or artificial nail plate graft: a) reduces pain during the subsequent stage dressings at the outpatient stage; b) promotes normal growth of a new nail plate; c) accelerates the healing process, as traumatization of the nail bed is minimized; d) the nail plate acts as a natural splint, due to which, in most cases, no additional external fixation is required

Key words: *traumatic injury nail complex, nail bed suture, nail plate refixation, nail plate prosthetics.*

Согласно литературным данным, самыми частыми травматическими повреждениями опорно-двигательного аппарата являются раны кисти (221 случай на 100 тыс. населения). При этом, частота травматизации дистальных фаланг пальцев кисти имеет довольно высокий удельный вес [1].

Несмотря, на первый взгляд, кажущуюся примитивность ногтевой фаланги, как функциональной единицы тела человека, анатомия её достаточно сложна. Так, кожа, покрывающая ладонную поверхность дистальной фаланги, обладает довольно толстым эпидермисом с глубокими и хорошо выраженными папиллярными линиями. Под ней располагается пульпа, состоящая из жировой и фиброзной ткани. За счет фиброзной ткани кожа дополнительно стабилизирована волокнистыми перегородками, идущими от дермы к надкостнице дистальной фаланги. Между этими перегородками, вследствие травматических повреждений, могут образовываться гематомы, которые вызывают выраженный болевой синдром в остром посттравматическом периоде за счет раздражения телец Фатера-Пачини, где они достигают наибольшей концентрации [2, 3].

На тыльной поверхности дистальной фаланги располагается структура, которую называют ногтевым комплексом. Она состоит из паронихия, перионихия и ногтевой пластинки.

Паронихий включает в себя ногтевое ложе, в котором выделяют герминативный и стериль-

ный матриксы. Границей между двумя матриксами выступает лунула – белесоватого цвета полукруг, расположенный у основания ногтевой пластинки. В дистальном отделе границей между стерильным матриксом и кожей ладонной поверхности фаланги выступает гипонихий – кожный покров под свободным краем ногтевой пластинки.

Кожа тыльной поверхности дистальной фаланги называется ногтевой стенкой, а дистальный ее край – эпонихием. Эпонихий и боковые околоногтевые валики окружают паронихий и образуют структуру, которую анатомы обозначают как перионихий [2, 3] (рис. 1).

Чаще всего травмы ногтевых фаланг возникают в результате их сдавления (например, в результате закрытия дверцы автомобиля), при повреждении слесарными инструментами (например, удар молотком), а также при ранении острыми предметами (наиболее часто – ножом), либо промышленными и бытовыми механизмами [4, 5].

Согласно проведенным исследованиям, после получения травмы рост ногтевой пластинки, как правило, прекращается примерно на 21 день. После этого периода наблюдается увеличение скорости ее роста в течение следующих 50 дней, с повторным снижением на 30 дней. Суммарно период восстановления ногтевого комплекса, а также ногтевой пластинки составляет около 100 дней с момента повреждения [2].

При оказании медицинской помощи пациентам с травмами ногтевого комплекса следует



Рисунок 1. Анатомия дистальной фаланги пальца кисти

уделять внимание точному сопоставлению краев раны поврежденного герминативного и стерильного матриксов, поскольку грубые рубцы в итоге приводят к вторичным деформациям ногтевого ложа [2]. В результате этого происходит расслоение и даже порой остановка роста ногтевой пластинки. В некоторых случаях ногтевая пластинка расщепляется на две половины, либо отслаивается дистальнее полученного ранее повреждения [2].

Пациентам с поверхностными травмами ногтевой фаланги – ушибы, ссадины, подногтевые гематомы, небольшие по размеру дефекты кожных покровов (без обнажения дистальной фаланги и вовлечения ногтевого комплекса) медицинская помощь может быть оказана на амбулаторном этапе, но, при более серьезных повреждениях, неотложное вмешательство специалиста в области хирургии кисти – залог хорошего функционального и эстетического результата [2, 6, 7].

Примерно в 50 % случаев травмы ногтевого комплекса сочетаются с переломами дистальных фаланг. В таких ситуациях необходимо не только восстанавливать целостность ногтевого ложа, но и стабилизировать костные отломки. Важным моментом в подобных ситуациях является использование ногтевой пластинки для временного укрытия восстановленного ногтевого ложа. Во-первых, она служит стабилизирующим элементом для репонированных фрагментов фаланги. Во-вторых, ее использование приводит к снижению процента формирования рубцовых деформаций ногтевого ложа [8].

В случае травматических ампутаций дистальных отделов ногтевых фаланг чаще диагностируют комбинированные дефекты тканей, включающие в себя кожу, ногтевой комплекс и кость, которые требуют выполнения хирургических вмешательств, направленных на их замещение. Современные методики, применяемые в хирургии кисти, позволяют путем использования

пластических реконструкций заместить эти дефекты, не только с косметической, но и функциональной точек зрения. При таких повреждениях первоочередное значение имеет уровень ампутации дистальной фаланги.

На сегодняшний день предложено множество классификаций ампутаций дистальной фаланги. Так, наиболее распространенными из них являются классификации S. Tamaï и M. Allen [3, 9, 10].

S. Tamaï предложил все ампутации терминальных фаланг разделить на две зоны:

I – дистальнее лулулы;

II – проксимальнее лулулы (до дистального межфалангового сустава).

Классификация M. Allen разделяет уровень ампутации дистальной фаланги на четыре типа:

I – уровень ампутации проходит через апикальную часть дистальной фаланги и включает в себя только кожу пульпы;

II – уровень ампутации проходит через ногтевое ложе и пульпу без вовлечения кости;

III – уровень ампутации проходит через ногтевое ложе, дистальную фалангу и пульпу фаланги;

IV – уровень ампутации начинается проксимальнее лулулы (рис. 2).

В 2014 году J. Tang с соавторами предложили классификацию, наиболее оптимизированную для выбора способа пластического укрытия дефектов мягких тканей поврежденных терминальных фаланг [11, 12].

В зависимости от наклона линии ампутации к оси ногтевой фаланги они разделили все повреждения по плоскости относительно центральной оси пальца следующим образом:

A) косая, без повреждения ногтевого комплекса и кости;

B) косая, с вовлечением ногтевого комплекса и кости;

C) поперечная, с вовлечением ногтевого комплекса и кости;

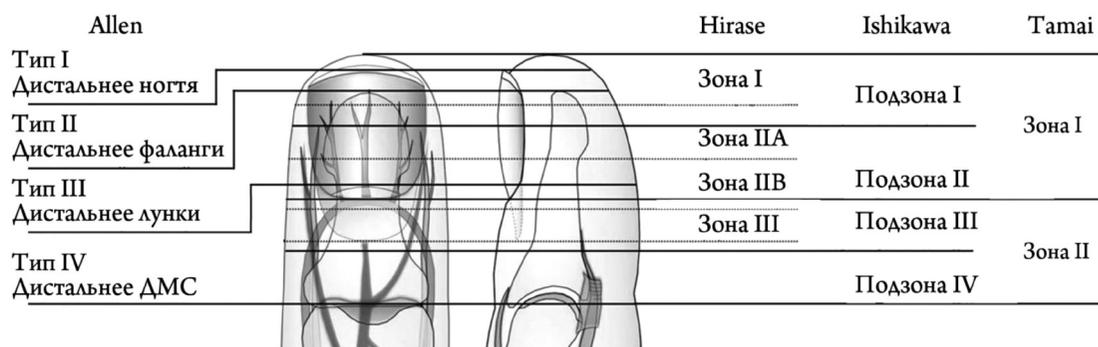


Рисунок 2. Сравнительная характеристика классификаций ампутаций дистальной фаланги пальца кисти по S. Tamai и M. Allen

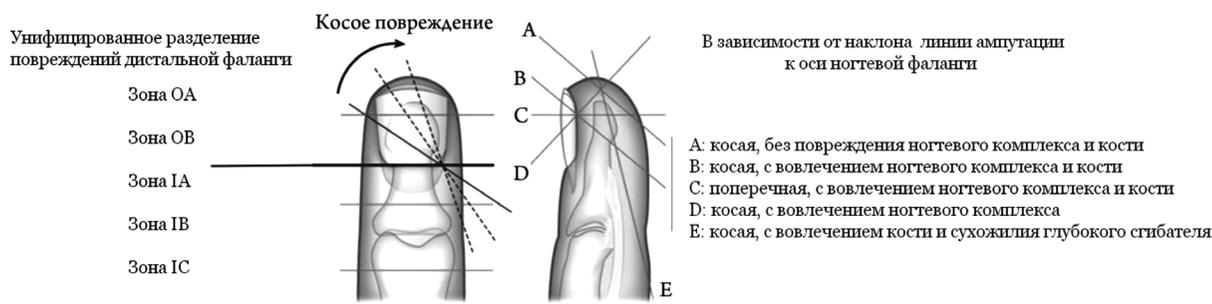


Рисунок 3. Классификация ампутаций дистальной фаланги пальца кисти по J. Tang

D) косая, с вовлечением ногтевого комплекса;

E) косая, с вовлечением кости и сухожилия глубокого сгибателя пальца (рис. 3).

Известно, что для закрытия небольших торцевых и тыльно-косых дефектов можно использовать лоскут Tranquilli-Leali или E. Atasoy, а также разные их модификации [13]. Для закрытия мягкотканых дефектов дистальной фаланги, имеющих ладонно-косое направление до 30, D. Elliot предложил модифицированный нейроваскулярный Tranquilli-Leali лоскут [14]. Однако такие лоскуты не всегда подходят для закрытия дефектов первого пальца. Для этой цели можно применить модифицированный B. O'Brien или D. Elliot [15, 16] ладонный выдвижной лоскут E. Moberg [17].

В 1976 г. G. Segmüller описал боковой V-Y лоскут на нейроваскулярной ножке, который не требует владения микрохирургической техникой и является хорошим вариантом выбора, особенно для начинающих кистевых хирургов [18].

Материалы и методы

Объектом исследования явились 46 пациентов (54 травмированных пальца) с открытыми повреждениями ногтевого комплекса, помощь которым была оказана на уровне приемного отделения Минского городского клинического

Центра травматологии и ортопедии учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница» города Минска в 2022 году.

На этапе поступления в приемное отделение для верификации клинического диагноза и выбора оптимальной тактики лечения производили осмотр повреждений и всем пациентам выполняли рентгенографию травмированных пальцев кисти в прямой и боковой проекциях.

В большинстве наблюдений (41 палец) травма ногтевого комплекса сочеталась с переломом бугристости либо диафиза дистальной фаланги пальца кисти. Показания к хирургическому лечению были установлены в 47 случаях повреждения ногтевого комплекса.

Оперативные вмешательства включали в себя следующие последовательные этапы: 1) под проводниковой анестезией по Лукашевичу-Оберсту раствором Лидокаина 2 % – 4 миллилитра и резиновым турникетом в области основания поврежденного пальца выполняли санацию и первичную хирургическую обработку ран, а также ревизию поврежденных структур; 2) при наличии открытого перелома дистальной фаланги восстановление ногтевого комплекса начинали со стабилизации костных отломков. В большинстве случаев перелома бугристости дистальной фаланги не тре-

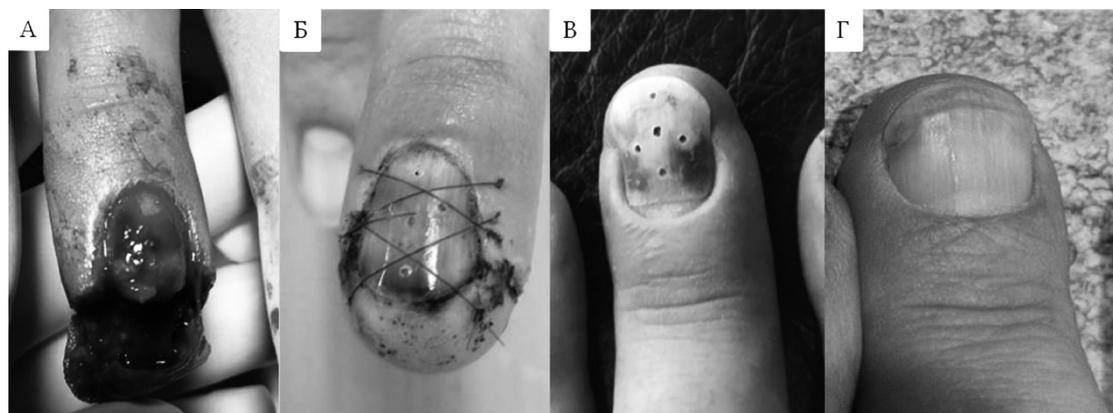


Рисунок 4. Шов ногтевого комплекса с рефиксацией ногтевой пластинки (А, Б), клинический результат спустя 1.5 месяца (В) и 6 месяцев (Г)

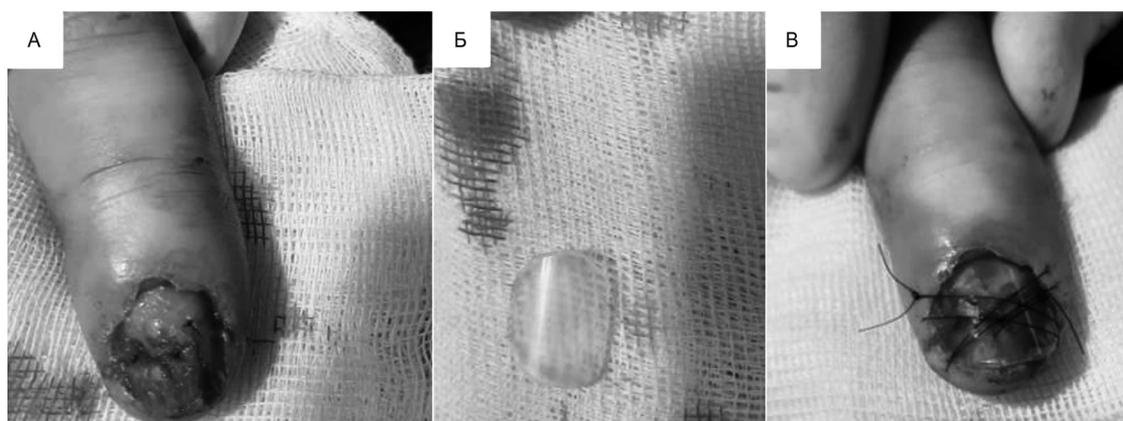


Рисунок 5. Шов ногтевого ложа (А), использование искусственного трансплантата ногтевой пластинки (Б), фиксация X-образным швом (В)

бовали проведения остеосинтеза, так как стабилизация костных отломков достигалась путем выполнения шва ногтевого ложа и рефиксацией ногтевой пластинки. При переломах диафиза дистальной фаланги выполняли открытую репозицию отломков, с последующим остеосинтезом, как правило, одной спицей Киршнера диаметром 0,8–1,0 миллиметра; 3) целостность ногтевого ложа восстанавливали путем адаптации его поврежденных краев с последующим выполнением шва (используемый шовный материал – полипропилен USP 6.0–7.0); 4) следующим этапом выполняли шов поврежденных боковых околоногтевых валиков, эпонихиальной складки, кожи ладонной поверхности фаланги и ногтевой стенки. При необходимости производили пластику торцевых и тыльно-косых мягкотканых дефектов; 5) восстановленное ногтевое ложе в обязательном порядке укрывали утильной ногтевой пластинкой. Предварительно волярную поверхность ногтевой пластинки обрабатывали, путем удаления остатков тканей, а также создания дренажных перфора-

ционных отверстий иглой 21G, которые способствовали оттоку раневого геморрагического отделяемого. Рефиксации ногтевой пластинки достигали при помощи одного U-образного шва или двух X-образных швов (рис. 4). В случае отсутствия утильной ногтевой пластинки её замещали искусственным трансплантатом, смоделированным из полимерной стенки шприца объемом 5 миллилитров (рис. 5).

Следует отметить, что важным моментом явилось правильное позиционирование ногтевой пластинки в границах боковых околоногтевых валиков и ногтевой стенки, что явилось фактором профилактики образования «мёртвого» пространства между герминативным матриксом и эпониhiем.

В процессе роста новой ногтевой пластинки мы не удаляли рефиксированную пластинку, так как она в послеоперационном периоде предотвращала высыхание и травмирование ногтевого ложа. Швы снимали через две недели с момента проведения оперативного вмешательства и заменяли их на стрипы (Steri-Strip).

Результаты и обсуждение

Отдаленные результаты лечения были изучены в сроках до одного года с момента получения травмы с использованием визуальной аналоговой шкалы (косметический вид) и русифицированной версии DASH (функциональный исход).

В ходе исследования в 39 (37 пациентов, 80,4 %) случаях мы констатировали отличный, в 7 (3 пациента, 6,5 %) – хороший и в 8 (6 пациентов, 13,1 %) – удовлетворительный результаты лечения.

Несмотря на то, что первое десятилетие XXI века Всемирная организация здравоохранения провозгласила декадой по лечению костей и суставов, определив профилактику и реабилитацию травм конечностей как одну из пяти приоритетных проблем костно-мышечных заболеваний, травматическое повреждение ногтевого комплекса до сих пор является актуальной проблемой. Это связано с тем, что существуют определенные разногласия в плане выбора метода оказания медицинской помощи пациентам с данного рода травмами [19].

В связи с этим следует подчеркнуть важность своевременной диагностики и правильной оценки тяжести повреждений врачами травматологами-ортопедами или хирургами на уровне амбулаторно-поликлинического звена и приемных отделений больничных организаций.

Из-за выбора нерациональной тактики лечения при повреждениях ногтевого комплекса у пациентов не только возникают нарушения функции кисти, но также и грубые косметические дефекты пальцев, которые влияют на психоэмоциональное состояние пациентов [19].

Также согласно данным литературы, при сравнении функциональных результатов после реплантации, реваскуляризации или пластики мягкотканного дефекта локальными лоскутами и формирования культи дистальной фаланги обнаружено, что у пациентов после пластики торцевых дефектов баллы DASH были намного ниже (т. е. лучший результат), чем у пациентов, которым в процессе лечения сформировали культи пальцев [19].

В результате проведенного исследования мы выявили, что временное укрытие ногтевого ложа утильной ногтевой пластинкой или искусственным трансплантатом ногтевой пластинки:

1) снижает болезненность во время последующих этапных перевязок на амбулаторном этапе;

2) способствует нормальному росту новой ногтевой пластинки;

3) ускоряет процесс заживления, поскольку минимизируется травматизация ногтевого ложа;

4) ногтевая пластинка выступает в роли естественной шины, благодаря этому в большинстве случаев не требуется дополнительная внешняя фиксация поврежденного пальца.

Литература

1. Ootes, D. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States / D. Ootes, K. T. Lambers, D. C. Ring // *Hand (NY)*. – 2012. – № 7(1). – P. 18–22. doi: 10.1007/s11552-011-9383-z. Epub 2011 Dec 14. PMID: 23449400; PMCID: PMC3280373.
2. Tos, P. Surgical treatment of acute fingernail injuries / P. Tos, P. Titolo, N. L. Chirila // *J Orthop Traumatol*. – 2012. – Vol. 13(2). – P. 57–62. doi: 10.1007/s10195-011-0161-z. Epub 2011 Oct 8. PMID: 21984203; PMCID: PMC3349021.
3. Kawaiah, A. Fingertip Injuries and Amputations: A Review of the Literature / A. Kawaiah, M. Thakur, S. Garg // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12(5). – P. e8291. doi: 10.7759/cureus.8291. PMID: 32601565; PMCID: PMC7317129.
4. Silva, J. B. Trauma to the nail complex / J. B. Silva, S. Gerhardt // *Rev Bras Ortop*. – 2014. – Vol. 49(2). – P. 111–5. doi: 10.1016/j.rboe.2014.02.005. PMID: 26229785; PMCID: PMC4511693.
5. Nanninga, G. L. Case report of nail bed injury after blunt trauma; what lies beneath the nail? / G. L. Nanninga, A. L. van den Boom, M. R. de Vries // *Int J Surg Case Rep*. – 2015. – Vol. 15. – P. 133. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.037. Epub 2015 Aug 30. PMID: 26348396; PMCID: PMC4601978.
6. George, A. Management of Nail Bed Injuries Associated with Fingertip Injuries / A. George, R. Alexander, C. Manju // *Indian J Orthop*. – 2017. – Vol. 51(6). – P. 709–713. doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_231_16. PMID: 29200490; PMCID: PMC5688867.
7. Ng, H. J. H. Management of Fingertip Injuries: A Survey of Opinions of Surgeons Worldwide / H. J. H. Ng, J. Yuan, V. Rajaratnam // *J Hand Microsurg*. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 64–70. doi: 10.1055/s-0040-1713072. PMID: 35256830; PMCID: PMC8898162.
8. Venkatesh, A. Management of Pediatric Distal Fingertip Injuries: A Systematic Literature Review / A. Venkatesh, A. Khajuria, A. Greig // *Plast Reconstr Surg Glob Open*. – 2020. – № 8(1). – P. e2595. doi: 10.1097/GOX.0000000000002595. PMID: 32095403; PMCID: PMC7015615.
9. Allen, M. J. Conservative management of fingertip injuries in adults / M. J. Allen // *Hand*. – 1980. – Vol. 12(3). – P. 257–65. doi: 10.1016/s0072-968x(80)80049-0. PMID: 7002744.
10. Tamai, S. Twenty years experience of limb replantation – review of 293 upper extremity replants / S. Tamai // *J. H. S.* – 1982. – 6A. – P. 549–556.
11. Xing, S. Aesthetic and functional results from nailfold recession following fingertip amputations / S. Xing, Z. Shen, Y. Cai // *J Hand Surg Am*. – 2015. – Vol. 40(1). – P. 1–7. doi: 10.1016/j.jhsa.2014.09.010. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25443165.
12. Tang, J. B. Repair and reconstruction of thumb and fingertip injuries: a global view / J. B. Tang, D. Elliot,

R. Adani // Clin Plast Surg. – 2014. – Vol. 41(3). – P. 325–59. doi: 10.1016/j.cps.2014.04.004. PMID: 24996458.

13. Atasoy, E. Reconstruction of the amputated fingertip with a triangular volar flap / E. Atasoy, E. loakimidis, M. Kasdan // J. B. J. S. – 1970. – 52A. – P. 921–926.

14. Elliot, D. The neurovascular Tranquilli-Leali flap / D. Elliot, N. Moiemmen, V. Jigjinni // J. H. S. – 1995. – № 20B. – P. 815–23.

15. Elliot, D. V.-Y. advancement of the entire volar soft tissue of the thumb in distal reconstruction / D. Elliot, Y. Wilson // J. H. S. – 1993. – № 18B. – P. 399–402.

16. O'Brien, B. Neurovascular island pedicle flaps for terminal amputations & digital scars / B. O'Brien // B. J. P. S. – 1968. – Vol. 21. – P. 258–261.

17. Moberg, E. Aspects of sensation in reconstructive surgery of the upper extremity / E. Moberg // J. B. J. S. – 1964. – № 46A. – P. 817–825.

18. Segmüller, G. Modification of the Kutler flap: neurovascular pedicle / G. Segmüller // Hand chirurgie. – 1976. – № 8. – P. 75–76.

19. Hattori, Y. A retrospective study of functional outcomes after successful replantation vs amputation closure for single fingertip amputations / Y. Hattori, K. Doi, K. Ikeda // J. H. S. – 2006. – № 31A. – P. 811–818.

References

1. Ootes, D. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States / D. Ootes, K. T. Lambers, D. C. Ring // Hand (NY). – 2012. – № 7(1). – P. 18–22. doi: 10.1007/s11552-011-9383-z. Epub 2011 Dec 14. PMID: 23449400; PMCID: PMC3280373.

2. Tos, P. Surgical treatment of acute fingernail injuries / P. Tos, P. Titolo, N. L. Chirila // J Orthop Traumatol. – 2012. – Vol. 13(2). – P. 57–62. doi: 10.1007/s10195-011-0161-z. Epub 2011 Oct 8. PMID: 21984203; PMCID: PMC3349021.

3. Kawaiah, A. Fingertip Injuries and Amputations: A Review of the Literature / A. Kawaiah, M. Thakur, S. Garg // Cureus. – 2020. – Vol. 12(5). – P. e8291. doi: 10.7759/cureus.8291. PMID: 32601565; PMCID: PMC7317129.

4. Silva, J. B. Trauma to the nail complex / J. B. Silva, S. Gerhardt // Rev Bras Ortop. – 2014. – Vol. 49(2). – P. 111–5. doi: 10.1016/j.rboe.2014.02.005. PMID: 26229785; PMCID: PMC4511693.

5. Nanninga, G. L. Case report of nail bed injury after blunt trauma; what lies beneath the nail? / G. L. Nanninga, A. L. van den Boom, M. R. de Vries // Int J Surg Case Rep. – 2015. – Vol. 15. – P. 133. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.08.037. Epub 2015 Aug 30. PMID: 26348396; PMCID: PMC4601978.

6. George, A. Management of Nail Bed Injuries Associated with Fingertip Injuries / A. George, R. Alexander, C. Manju // Indian J Orthop. – 2017. – Vol. 51(6). – P. 709–713. doi:

10.4103/ortho.IJOrtho_231_16. PMID: 29200490; PMCID: PMC5688867.

7. Ng, H. J. H. Management of Fingertip Injuries: A Survey of Opinions of Surgeons Worldwide / H. J. H. Ng, J. Yuan, V. Rajaratnam // J Hand Microsurg. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 64–70. German. doi: 10.1055/s-0040-1713072. PMID: 35256830; PMCID: PMC8898162.

8. Venkatesh, A. Management of Pediatric Distal Fingertip Injuries: A Systematic Literature Review / A. Venkatesh, A. Khajuria, A. Greig // Plast Reconstr Surg Glob Open. – 2020. – № 8(1). – P. e2595. doi: 10.1097/GOX.0000000000002595. PMID: 32095403; PMCID: PMC7015615.

9. Allen, M. J. Conservative management of fingertip injuries in adults / M. J. Allen // Hand. – 1980. – Vol. 12(3). – P. 257–65. doi: 10.1016/s0072-968x(80)80049-0. PMID: 7002744.

10. Tamai, S. Twenty years experience of limb replantation – review of 293 upper extremity replants / S. Tamai // J. H. S. – 1982. – Vol. 6A. – P. 549–556.

11. Xing, S. Aesthetic and functional results from nailfold recession following fingertip amputations / S. Xing, Z. Shen, Y. Cai // J Hand Surg Am. – 2015. – Vol. 40(1). – P. 1–7. doi: 10.1016/j.jhssa.2014.09.010. Epub 2014 Nov 5. PMID: 25443165.

12. Tang, J. B. Repair and reconstruction of thumb and fingertip injuries: a global view / J. B. Tang, D. Elliot, R. Adani // Clin Plast Surg. – 2014. – Vol. 41(3). – P. 325–59. doi: 10.1016/j.cps.2014.04.004. PMID: 24996458.

13. Atasoy, E. Reconstruction of the amputated fingertip with a triangular volar flap / E. Atasoy, E. loakimidis, M. Kasdan // J. B. J. S. – 1970. – 52A. – P. 921–926.

14. Elliot, D. The neurovascular Tranquilli-Leali flap / D. Elliot, N. Moiemmen, V. Jigjinni // J. H. S. – 1995. – № 20B. – P. 815–23.

15. Elliot, D. V.-Y. advancement of the entire volar soft tissue of the thumb in distal reconstruction / D. Elliot, Y. Wilson // J. H. S. – 1993. – № 18B. – P. 399–402.

16. O'Brien, B. Neurovascular island pedicle flaps for terminal amputations & digital scars / B. O'Brien // B. J. P. S. – 1968. – Vol. 21. – P. 258–261.

17. Moberg, E. Aspects of sensation in reconstructive surgery of the upper extremity / E. Moberg // J. B. J. S. – 1964. – № 46A. – P. 817–825.

18. Segmüller, G. Modification of the Kutler flap: neurovascular pedicle / G. Segmüller. Hand chirurgie. – 1976. – № 8. – P. 75–76.

19. Hattori, Y. A retrospective study of functional outcomes after successful replantation vs amputation closure for single fingertip amputations / Y. Hattori, K. Doi, K. Ikeda // J. H. S. – 2006. – № 31A. – P. 811–818.

Поступила 25.01.2024 г.

Д. А. Александров¹, О. А. Горбич², В. А. Переверзев¹

ВАРИАТИВНОСТЬ РОСТА БЕЛОРУССКОЙ ПОПУЛЯЦИИ И ПОЛИМОРФИЗМ АССОЦИАТИВНЫХ ФАКТОРОВ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска²

В статье представлены данные о величине конечного роста молодых мужчин и женщин в белорусской популяции в 2021–2023 гг., а также их родителей, что позволило количественно охарактеризовать процессы акселерации в белорусской популяции на современном этапе. На протяжении одного поколения максимальный тотальный размер тела мужчин в Беларуси увеличился в среднем на 2,7 см (со 178,7 до 181,4 см, темп прироста +1,51 %), женщин – на 1,4 см (со 165,7 до 167,1 см, темп прироста +0,84 %). При этом между величиной конечного роста молодых женщин, и, в большей степени, молодых мужчин и максимальными показателями роста их родителей существует сложная нелинейная связь. Результаты корреляционного анализа указывают на несколько большую силу этой связи между показателями конечного роста мужчин и их матерей, тогда как у женщин – с ростом их отцов. В целом величина рангового коэффициента корреляции во всех группах составила 0,411–0,469. Не смотря на выявленные различия в характере указанных связей, вероятность формирования роста ребенка ниже среднего в популяции при росте родителя того же пола ниже среднего уровня была практически одинаковой и составила для мужчин 3,67, для женщин – 3,68.

Ключевые слова: соматометрия, антропометрия, конечный рост человека, акселерация, фенотипическая дисперсия.

D. A. Alexandrov, O. A. Gorbich, V. A. Pereverzev

HEIGHT VARIABILITY OF THE BELARUSIAN POPULATION AND POLYMORPHISM OF ASSOCIATIVE FACTORS

The characteristics of the indicators of the final body height of young men and women in 2021–2023, as well as their parents, in the Belarusian population are presented. This allowed us to quantitatively characterize the processes of acceleration in the Belarussian population at the present stage. During one generation, the maximum total body size of men in Belarus increased on average by 2.7 cm (from 178.7 to 181.4 cm, growth rate +1.51 %), and of women by 1.4 cm (from 165.7 to 167.1 cm, growth rate +0.84 %). At the same time, there is a complex non-linear relationship between the value of the final height of young women, and young men, and the maximum height indices of their parents. The results of the correlation analysis indicate that this relationship is a slightly stronger between the final height of men and their mothers, while for women it is stronger with the height of their fathers. In general, the value of the rank correlation coefficient in all groups was 0.411–0.469. In spite of the revealed differences in the nature of these relationships, the probability of formation of a child's height below the average in the population at the height of a parent of the same sex below the average level was practically the same and amounted to 3.67 for men and 3.68 for women.

Key words: somatometry, anthropometry, final human height, acceleration, phenotypic dispersion.

В последние годы происходит интенсивное накопление знаний о степени вклада генетических факторов, образа жизни, рациона и доступности ресурсов, состояния окружающей среды и даже климата на величину конечных тотальных размеров тела человека [1–3]. Первые научные публикации о связи конечной величины роста человека с ростом его родителей появились еще в конце XIX столетия в публикациях F. Galton [4, 5] и на протяжении всего XX и начала XXI столетий продолжались попытки выявления факторов, определяющих индивидуальные характеристики роста тела человека в различных популяциях, в том числе установления степени вклада наследственности и факторов окружающей среды [7, 9, 10]. Так, в исследовании K. Silventoinen и соавт., 2003, на основании данных анализа длины тела 30 111 пар близнецов из восьми европейских стран были выявлены значимые различия в средней величине конечных тотальных размеров тела между странами как у мужчин, так и у женщин. При этом оценка степени вклада наследственных факторов в данном исследовании составила у мужчин от 0,87 до 0,93 без значимых различий между популяциями в рамках используемой модели, в то время как среди женщин этот вклад был в целом ниже, с большими различиями между странами, и составил от 0,68 до 0,84. На основании полученных данных K. Silventoinen и соавт. был сделан вывод о большей значимости влияния среды обитания на дисперсию величины конечного роста женщин, чем мужчин, в исследуемых европейских популяциях [7].

Одновременно проводился поиск генов, мутация которых могла обусловить неожиданно низкие или высокие значения конечных тотальных размеров тела человека. Однако в последние десятилетия речь идет уже не просто о выявлении локусов хромосом или конкретных генов, влияющих на формирование тотальных размеров тела человека, как это было в конце XX-начале XXI ст. [9, 10], но о полигеномном поиске ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) между геномными вариантами и фенотипическими признаками, в частности, величиной конечного роста человека, на основе анализа однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP). И если в 2007–2008 гг. в отдельных исследованиях GWAS были выявлены лишь 10–20 локусов, раз-

личные комбинации SNP которых определяли около 2–3 % вариаций роста человека [6, 8], то в опубликованном в октябре 2022 г. мета-анализе на основании данных, полученных при исследовании материала, собранного с участием 5 380 080 человек, приводятся сведения о 12 111 независимых SNP, тесно связанных с ростом человека, кластеризованных в 7209 непересекающихся геномных сегментах и покрывающих около 21 % генома. Авторы исследования полагают, что выявленные SNP позволяют сформировать насыщенную карту общих генетических вариантов, связанных с ростом человека, при этом они обеспечивают только 40 % (45 %) фенотипической дисперсии роста человека в популяциях европейского происхождения, а в популяциях других предков и вовсе лишь 10–20 % (14–24 %) [3]. Как видно, не смотря на то, что величина конечных тотальных размеров тела человека обеспечивается большим количеством общих генетических ассоциаций, чем любой другой фенотип человека, конечные значения роста человека более чем на 55 % зависят от изменчивых социальных, экологических и иных факторов, что обуславливает необходимость периодического проведения популяционных исследований в различных этнических группах.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать показатели величины конечного роста молодых людей и их родителей в белорусской популяции в 2021–2023 гг.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры нормальной физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Рост испытуемых, обучающихся в различных учреждениях высшего и среднего специального образования г. Минска, измерялся по общепринятой методике в положении стоя с использованием ростомера медицинского с точностью измерения 0,5 см в октябре 2021, 2022 и 2023 гг. Дополнительно методом анкетирования собиралась информация о наибольшей величине роста родителей испытуемых, месте их рождения, постоянного (преимущественного) проживания и др. Информация предоставлялась респондентами на условиях анонимности. Все испытуемые были информированы о добровольном принципе участия в исследовании и возможности удаления любой

полученной от них информации по их запросу незамедлительно и без каких-либо дополнительных условий.

Все данные проверялись на соответствие вида распределения признака закону нормального распределения с использованием критериев Колмогорова-Смирнова (при числе наблюдений более 50) или Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50). Для сравнения средних значений двух независимых групп при условии нормального распределения данных в каждой из них использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, в более чем двух независимых группах при условии нормального распределения данных в каждой из них и однородности дисперсий зависимых переменных (оценивалась с использованием критерия Левена при уровне значимости $p > 0,05$) выполнялся однофакторный дисперсионный анализ (ДА) ANOVA с последующим апостериорным анализом с использованием критерия Ньюмена-Кейлса. В ином случае использовался *U*-критерий Манна-Уитни для двух независимых групп или *H*-критерий Краскела-Уоллиса для выборок, состоящих из более чем двух групп, с *post hoc* анализом с использованием сравнения средних рангов для всех групп с поправкой на множественные сравнения. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибки I рода $< 5\%$ ($p < 0,05$). Корреляционный анализ выполнялся с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора рассчитывался показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая обработка полученных данных проводилась в пакете прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftInc., США). Данные представлены, если не указано иное, в виде среднего значения (*M*) и границ его 95% ДИ, при необходимости с указанием стандартного отклонения (σ). В отдельных случаях представлены показатели медианы (*Me*), минимального (*min*) и максимального (*max*) значения признака, нижнего (*Q25*) и верхнего (*Q75*) квартилей.

Результаты и обсуждение

В 2021–2023 годах было обследовано 819 человек обоего пола, родившихся в Республике Беларусь, в возрасте от 17 до 34 лет ($M = 19,1$ года, $Me = 19$ лет, $10\% = 18$ лет, $25\% = 18$ лет, $75\% = 19$ лет, $90\% = 21$ год). Из них до дости-

жения возраста 18 лет на территории Республики Беларусь постоянно или преимущественно проживало 815 человек, в том числе 566 женщин (69,4%) и 249 мужчин (30,6%). 4 человека, постоянно или преимущественно проживавших до достижения возраста 18 лет на территории других государств, были исключены из дальнейшего анализа. Кроме того, из группы лиц, включённых в базу данных настоящего исследования, были исключены 153 человека, указавших, что их рост изменился на 1 см или более за 12 месяцев, предшествовавших дате наблюдения, а также 52 человека, не предоставивших информации о величине конечного роста одного или обоих родителей или о их возрасте на момент исследования.

Таким образом, анализу были подвергнуты данные 610 человек, из них 159 мужчин (26,1%) и 451 женщина (73,9%). Показатели возраста лиц, включенных в исследование, представлены на рис. 1. Характеристики возраста родителей на рис. 1. представлены на момент рождения ребенка и найдены путем вычитания возраста ребенка из фактического возраста его родителей на момент проведения исследования.

Следует учитывать, что представленные данные о возрасте родителей на момент рождения ребенка не в полной мере отражают реальную картину, поскольку в исследовании не учитывалось наличие других детей в семье и, соответственно, не отражен возраст родителей на момент рождения каждого из детей, при их наличии, что вносит определенные погрешности. Тем не менее, учитывая значительный объем анализируемых данных, можно полагать, что представленные диаграммы достаточно полно характеризуют особенности распределения возраста родителей при рождении детей в белорусской популяции. На это также указывает схожесть картины, полученной при анализе распределения возраста родителей при рождении детей как в группе молодых мужчин, так и в группе молодых женщин: четко визуализируются два пика, соответствующие диапазону возрастов примерно 22–25 лет и 30–34 года, с более поздним наступлением возраста рождения ребенка у мужчин, чем у женщин.

Статистические характеристики показателей конечного роста молодых людей, принявших участие в исследовании, и их родителей (учитывался наибольший конечный рост родителей в молодом возрасте) представлены в таблицах 1 и 2.

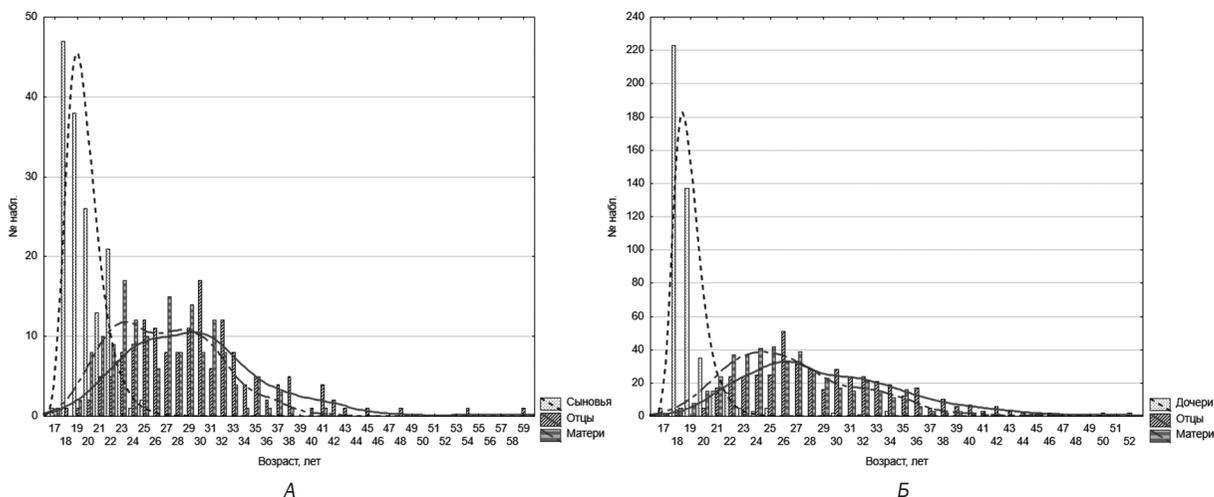


Рисунок 1. Характеристики возраста молодых мужчин (А) и женщин (Б), принявших участие в исследовании и постоянно проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и возраста их родителей на момент рождения ребенка

Таблица 1. Статистические характеристики показателей конечного роста молодых мужчин, постоянно проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и их родителей (n = 159 в каждой группе)

Группа	Средний рост, М (95 % ДИ); σ, см	Ме (min, Q25, Q75, max), см	Отличия среднего роста от роста сыновей, см	Однофакторный ДА	Межгрупповые сравнения
1. Сыновья	181,4 (180,4–182,5); 6,63	181 (165, 177, 187, 200)	–	кр. Левена: $F = 3,72, p = 0,025$; кр. Краскела-Уоллиса: $H = 239,0, p < 0,0001$	$p_{1-2} = 0,0166$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$
2. Отцы	178,7 (177,7–179,6); 5,94	178 (166, 175, 182, 193)	–2,7		
3. Матери	167,8 (166,9–168,7); 5,55	168 (153, 165, 170, 182)	–14,4		

Как видно из данных, представленных в таблице 1, рост сыновей в белорусской популяции значительно отличается не только от роста их матерей, но и от роста отцов, превышая последний в среднем на 2,7 см ($p = 0,0166$). Темп прироста составил +1,51 %. Данное наблюдение позволяет количественно охарактеризовать степень акселерации нынешнего поколения молодых мужчин в белорусской популяции по сравнению с поколением их отцов.

Анализируя связь тотальных размеров тела родителей с величиной конечного роста их сыновей, оказалось, что между ними обнаруживается сложная зависимость (см. рис. 2). Наиболее линейный характер связи наблюдался между показателями роста юношей и их матерей, но только в том случае, если рост их отцов оказывался выше среднего уровня (180–195 см). При уменьшении величины роста отцов линейный характер связи между показателями роста юношей и их матерей утрачивался и наиболее низкий конечный рост юношей в белорусской популяции формировался при сочетании среднего роста их отцов со средним или ниже среднего

ростом матерей. В то же время неожиданным оказался тот факт, что при сочетании низкого роста как отцов, так и матерей, конечный рост юношей по данным нашего исследования превышал средние значения в белорусской популяции. С другой стороны, между показателями величины конечного роста юношей и их отцов связь оказывалась нелинейной независимо от роста их матерей с минимальными значениями величины конечного роста молодых мужчин в случае среднего роста их отцов (170–180 см).

Учитывая такой нелинейный характер связи, не вызывают удивления относительно невысокие величины значений коэффициента ранговой корреляции Спирмена между показателями роста юношей и их отцов ($r = 0,411, p < 0,05$) и между показателями роста юношей и их матерей ($r = 0,455, p < 0,05$).

Показатели величины конечного роста молодых женщин, проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и их родителей, представлены в таблице 2.

Подобно тому, как это было показано нами выше в отношении молодых мужчин и их отцов,

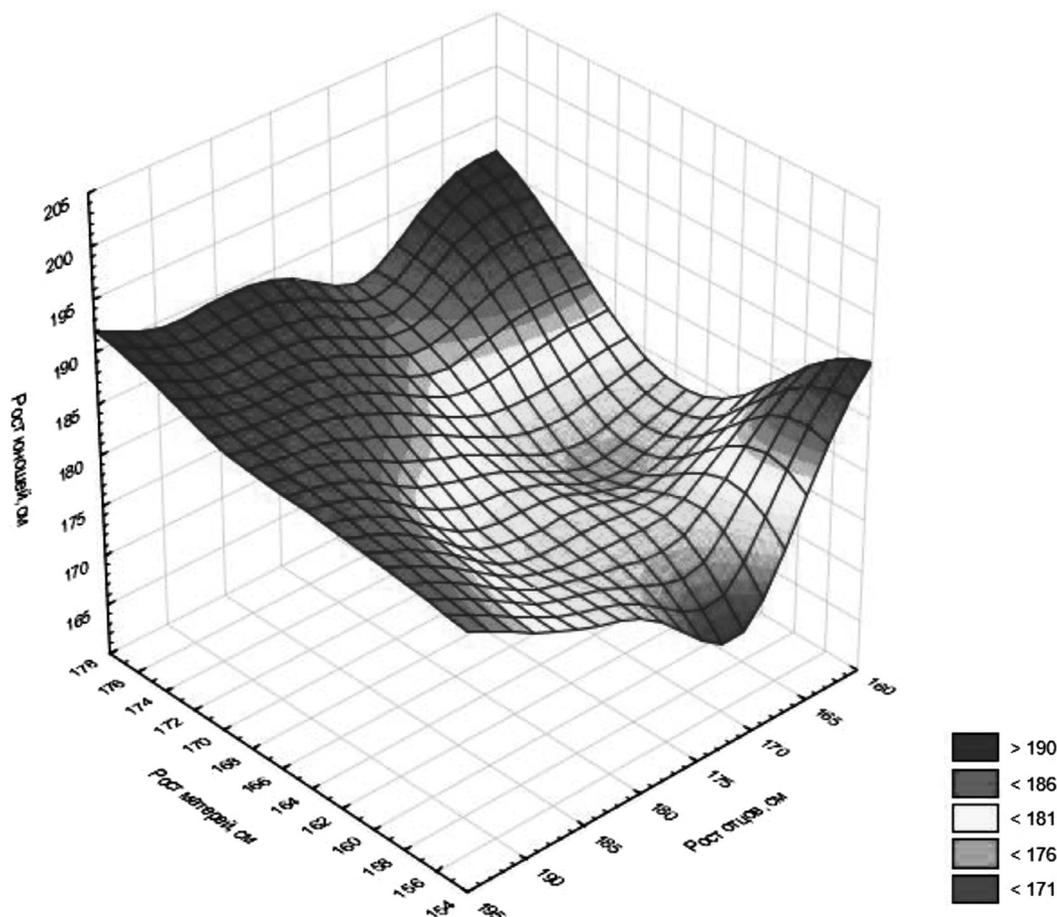


Рисунок 2. 3М график поверхностей, отражающий взаимосвязь величин конечного роста молодых мужчин (расстояние взвешенных наименьших квадратов), постоянно проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и роста их родителей

Таблица 2. Статистические характеристики величины конечного роста молодых женщин, постоянно проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и их родителей (n = 451 в каждой группе)

Группа	Средний рост, М (95 % ДИ); σ, см	Me (min, Q25, Q75, max), см	Отличия среднего роста от роста дочерей, см	Однофакторный ДА	Межгрупповые сравнения
1. Дочери	167,1 (166,5–167,7); 6,33	167 (151, 163, 171, 188)	-	кр. Левена: $F = 14,3, p < 0,0001$; кр. Краскела-Уоллиса: $H = 681,8, p < 0,0001$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0105$
2. Отцы	179,7 (179,1–180,3); 6,73	180 (162, 175, 185, 200)	+12,6		
3. Матери	165,7 (165,2–166,2); 5,30	165 (150, 162, 169, 180)	-1,4		

в группе девушек их конечный рост также превышал конечный рост их матерей на 1,4 см ($p = 0,0105$) с темпом прироста +0,84 % (см. табл. 2), что указывает на сохранение в настоящее время процесса акселерации в белорусской популяции как в группе мужчин, так и в группе женщин.

При этом между величиной показателей конечного роста молодых женщин и их родителей характер связи имел более линейный характер (см. рис. 3), чем это было отмечено нами в случае молодых мужчин и их родите-

лей. Тем не менее, и в данном случае отмечается неожиданно низкий конечный рост девушек в белорусской популяции в случае сочетания среднего роста их отцов и роста выше среднего у матерей, или же, в несколько меньшей степени, среднего или низкого роста матерей в сочетании с высоким ростом отцов.

Расчет ранговой корреляции Спирмена показал несколько большую тесную связь между величинами показателей конечного роста девушек с величиной роста их отцов ($r = 0,469, p < 0,05$), но меньшую – с показателем роста

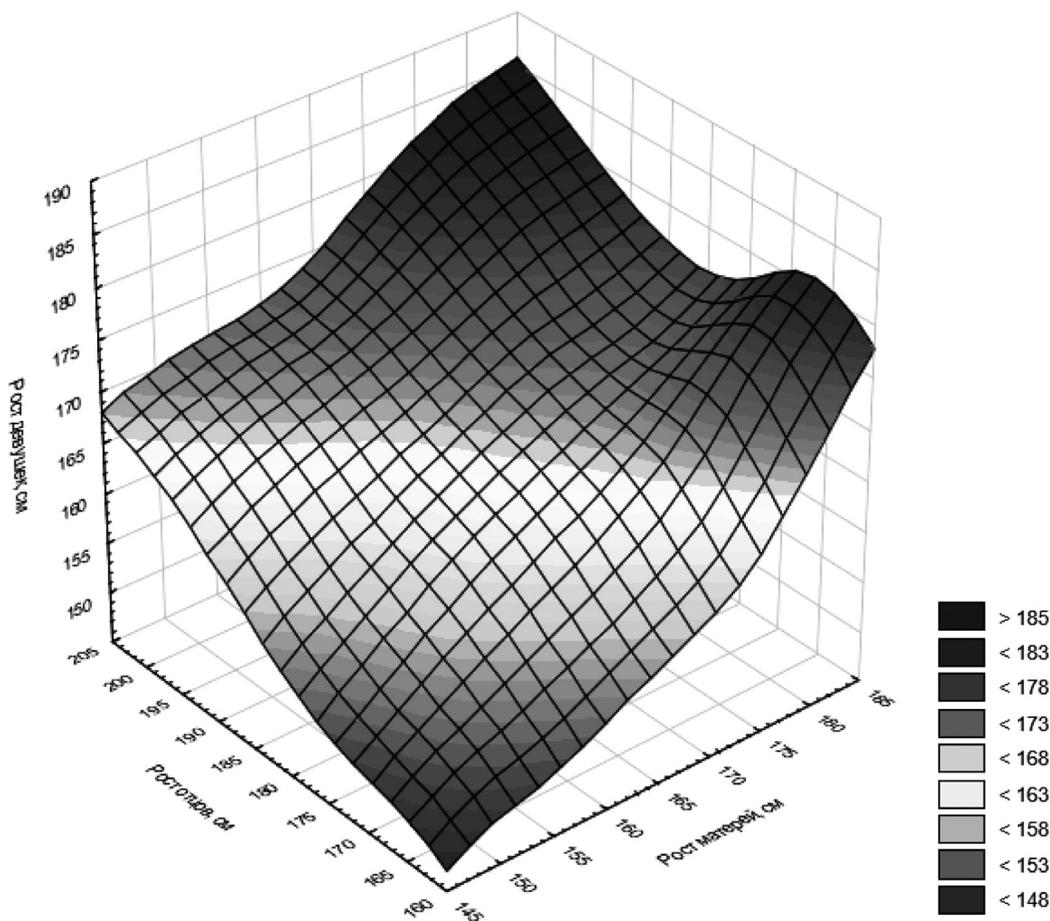


Рисунок 3. 3М график поверхностей, отражающий взаимосвязь величин конечного роста молодых женщин (расстояние взвешенных наименьших квадратов), постоянно проживающих в Республике Беларусь в 2021–2023 годах, и роста их родителей

матерей ($r = 0,451, p < 0,05$), чем это было в случае молодых мужчин в белорусской популяции. При этом, как видно, во всех случаях выявлялась прямая, статистически значимая корреляционная связь заметной тесноты по шкале Чеддока.

Полученные в нашем исследовании величины коэффициентов ранговой корреляции заметной силы (0,411–0,469) хорошо совпадают с данными, опубликованными L. Yengo и соавт. в 2022 г. [3], в соответствии с которыми степень непосредственного вклада генетических факторов в формирование фенотипической дисперсии роста человека в популяциях европейского происхождения оценивалась величиной 40 % (45 %).

При анализе вероятности достижения ребенком величины конечного роста выше или ниже средней в популяции в зависимости от роста их родителей, нами были сопоставлены величины тотальных размеров тела молодых мужчин и женщин, рост родителей которых оказался ниже или выше среднего в популяции. Для целей

данного анализа мы приняли средний рост мужчин в белорусской популяции равным 180 см и средний рост женщин – равным 165 см. По результатам анализа отношения шансов нами были получены удивительно схожие показатели как в группе мужчин, так и в группе женщин. Так, оказалось, что при росте отца ниже 180 см вероятность формирования роста сына ниже 180 см была в 3,67 раз выше в сравнении с молодыми мужчинами, рост отца которых превышал 180 см (ОШ = 3,67; 95 % ДИ 2,30–5,83). Аналогичным образом при росте матери ниже 165 см вероятность формирования роста дочери ниже 165 см была в 3,68 раз выше в сравнении с молодыми женщинами, рост матери которых превышал 165 см (ОШ = 3,68; 95 % ДИ 2,84–4,78).

Полученные нами данные о величине конечного роста молодых мужчин и женщин в 2021–2023 гг. позволяют количественно охарактеризовать процессы акселерации в белорусской популяции. На протяжении одного поколения максимальный тотальный размер тела

мужчин в Беларуси увеличился в среднем на 2,7 см (со 178,7 до 181,4 см, темп прироста +1,51 %), женщин – на 1,4 см (со 165,7 до 167,1, темп прироста +0,84 %). При этом между величиной конечного роста молодых мужчин и молодых женщин, и, в большей степени, молодых мужчин и максимальными показателями роста их родителей существует сложная нелинейная связь. Результаты корреляционного анализа указывают на несколько большую силу этой связи между показателями конечного роста мужчин и их матерей, тогда как у женщин – с ростом их отцов. Несмотря на выявленные различия в характере указанных связей, вероятность формирования роста ребенка ниже среднего в популяции при росте родителя того же пола ниже среднего уровня была практически одинаковой и составила для мужчин 3,67, для женщин – 3,68. При этом величины коэффициентов ранговой корреляции (0,411–0,469) хорошо совпадают с данными современных крупных исследований, оценивающих степень вклада генетических факторов в формирование конечного роста человека в популяциях европейского происхождения величиной 40 % (45 %).

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность работникам учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» и иных учреждений образования Республики Беларусь за помощь в сборе первичных материалов: Абаимовой М. О., Анисимову А. А., Башаркевич Н. А., Блажко А. С., Власенко В. И., Гайкович Ю. В., Гаптарь М. И., Голодок Т. П., Григорьян А. Л., Корниенко Е. М. О., Печурскому А. И., Пупа Т. А., Рагуновичу Л. Д., Севериной Т. Г., Семенене И. Н., Семеновичу А. А., Тетюеву А. М., Фоменко В. Н., Чабан А. Г.

Литература

1. Хомякова, И. А. Антропологические исследования в Туве и Северной Монголии: Тувинцы, тувинцы-тодзинцы, цаатаны / И. А. Хомякова, Н. В. Балинова // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2017. – № 2. – С. 12–25.
2. Этнотерриториальное разнообразие размеров тела новорожденных / Н. П. Боровкова [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. – 2012. – № 3. – С. 56–71.
3. A saturated map of common genetic variants associated with human height / L. Yengo [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 610, № 7933. – P. 704–712.

4. Galton, F. Hereditary stature / F. Galton // Nature. – 1886. – № 33. – P. 295–298.
5. Galton, F. Regression towards mediocrity in hereditary stature / F. Galton // The Journal of the Royal Anthropological Institute of Great Britain and Ireland. – 1886. – Vol. 15. – P. 246–263.
6. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height / M. N. Weedon [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, № 5. – P. 575–583.
7. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries / K. Silventoinen [et al.] // Twin Res. – 2003. – Vol. 6, № 5. – P. 399–408.
8. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth / G. Lettre [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, № 5. – P. 584–591.
9. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene / H. C. Dietz [et al.] // Nature. – 1991. – Vol. 352, № 6333. – P. 337–339.
10. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia / R. Shiang [et al.] // Cell. – 1994. – Vol. 78, № 2. – P. 335–342.

References

1. Homyakova, I. A. Antropologicheskie issledovaniya v Tuve i Severnoj Mongolii: Tuvincy, tuvincy-todzhincy, caatany / I. A. Homyakova, N. V. Balinova // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya. – 2017. – № 2. – S. 12–25.
2. Etnoterritorial'noe raznoobrazie razmerov tela novorozhdennykh / N. P. Borovkova [et al.] // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 23: Antropologiya. – 2012. – № 3. – S. 56–71.
3. A saturated map of common genetic variants associated with human height / L. Yengo [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 610, № 7933. – P. 704–712.
4. Galton, F. Hereditary stature / F. Galton // Nature. – 1886. – № 33. – P. 295–298.
5. Galton, F. Regression towards mediocrity in hereditary stature / F. Galton // The Journal of the Royal Anthropological Institute of Great Britain and Ireland. – 1886. – Vol. 15. – P. 246–263.
6. Genome-wide association analysis identifies 20 loci that influence adult height / M. N. Weedon [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, № 5. – P. 575–583.
7. Heritability of adult body height: a comparative study of twin cohorts in eight countries / K. Silventoinen [et al.] // Twin Res. – 2003. – Vol. 6, № 5. – P. 399–408.
8. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth / G. Lettre [et al.] // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40, № 5. – P. 584–591.
9. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene / H. C. Dietz [et al.] // Nature. – 1991. – Vol. 352, № 6333. – P. 337–339.
10. Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia / R. Shiang [et al.] // Cell. – 1994. – Vol. 78, № 2. – P. 335–342.

Поступила 20.12.2023 г.

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.2.79>

*И. А. Верес, В. П. Сокол, О. А. Пересада, А. Н. Барсуков,
Ю. И. Дашкевич*

ЭКСПРЕССИЯ ОКСИТОЦИНА И ПРОСТАГЛАНДИНА E2 В МИОМЕТРИИ ПРИ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

*Институт повышения квалификации и переподготовки кадров
здравоохранения,*

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Обследовано 66 родильниц (средний возраст $27,6 \pm 2,3$ г), которые находились на стационарном лечении в послеродовом отделении 3-й городской клинической больницы имени Е. В. Клумова г. Минска за 2022–2024 гг. В основную группу включены 34 пациентки, роды которых закончились экстренной операцией кесарева сечения. Группу сравнения составили 32 пациентки, операция кесарева сечения которым выполнялась по причинам, не связанным со слабостью родовой деятельности. Иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии окситоцина (ОТ) и простагландина E2 (ПГ E2) в тканях миометрия, полученных из нижнего сегмента матки при выполнении операции кесарева сечения, проведено с использованием антител Oxytocin, Prostaglandin. Исследования содержания калия в тканях проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Установлено что у пациенток с нарушением сократительной функции и гипотонической дисфункцией матки выявлена сильная обратная зависимость между тонусом матки и размером маточной полости (коэффициент корреляции $r = -0,9751$; $p < 0,001$; 95 % доверительный интервал) и сильная прямая зависимость между тонусом матки и индексом резистентности маточных сосудов (коэффициент корреляции $r = 0,93712$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал), что отражает тесную ассоциацию между снижением сократительной способности миометрия и его тонусом.

При послеродовой субинволюции матки по сравнению с физиологическими родами выявлено недостоверное повышение экспрессии окситоцина и простагландина E2 соответственно до $8,94 \pm 2,8$ и $21,47 \pm 3,2$ и недостоверное снижение уровня калия в тканях, что диктует поиск других патогномоничных и диагностических маркеров нарушения сократительной функции матки и ее гипотонии в родах.

Ключевые слова: экспрессия, окситоцин, простагландин.

*I. A. Veres, V. P. Sokol, O. A. Peresada, A. N. Barsukov,
Y. I. Dashkevich*

EXPRESSION OF OXYTOCIN AND PROSTAGLANDIN E2 IN MYOMETRIA DURING LABOR DISTOCIA

We examined 66 postpartum women (average age 27.6 ± 2.3 years) who were on duty at the postpartum department of the 3rd City Clinical Hospital named after E. V. Klumova, Minsk for 2022–2024. The first inclusion included 34 patients whose birth ended with an emergency cesarean section. The comparison group included 32 patients with cesarean section caused by reasons not related to the weakness of labor. An immunohistochemical study of the expression levels of oxytocin (OT) and prostaglandin E2 (PG E2) in myometrial tissues obtained from the lower segment of the uterus during cesarean section was carried

out using antibodies Oxytocin, Prostaglandin. Studies of potassium content in tissues were carried out using high-performance liquid chromatography. It was found that in patients with impaired contractile function and hypotonic dysfunction of the uterus, a strong inverse relationship was revealed between the tone of the uterus and the size of the uterine cavity (correlation coefficient $r = -0.9751$; $p < 0.001$; 95 % confidence interval) and a strong direct relationship between the tone of the uterus and index of resistance of the uterine vessels (correlation coefficient $r = 0.93712$; $p = 0.001$; 95 % confidence interval), which reflects a close association between a decrease in myometrial contractility and its tone. During postpartum uterine subinvolution, compared with physiological birth, an unreliable increase in the expression of oxytocin and prostaglandin E2, respectively, to 8.94 ± 2.8 and 21.47 ± 3.2 and an unreliable decrease in the level of potassium in tissues was revealed, which dictates the search for other pathognomonic and diagnostic markers violations of the contractile function of the uterus and its hypotension during childbirth.

Key words: *expression, oxytocin, prostaglandin.*

Раскрытие закономерностей формирования родовой гипотонии матки, нарушение ее сократительной функции в родах и послеродовом периоде традиционно занимало стержневое положение не только в белорусской школе акушер-гинекологов, но и в странах ближнего и дальнего зарубежья [1, 3]. На протяжении нескольких десятилетий, завершивших XX век, и вначале нынешнего в ряде классических публикаций Л. С. Персианинова, Г. А. Савицкого, С. Л. Воскресенского, А. Д. Поддетенева и других были предложены различные теории останки родовой деятельности [2–5].

Сегодня в литературе много внимания уделяется не только клиническим аспектам, но и системным механизмам регуляции родовой деятельности. Осмысление процессов, происходящих на биохимическом уровне, признается ведущими специалистами. Речь идет об исследовании эндогенных утеротоников в сыворотке крови и тканях матки при ее гипотонии и нарушении сократительной функции в родах и послеродовом периоде. В статью включены результаты исследования, полученные при выполнении научно-исследовательской работы на кафедре акушерства и гинекологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет». В частности, в рамках выполнения научно-исследовательской работы задания ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины», по теме НИР «Изучение механизмов формирования нарушения сократительной функции матки и совершенствование метода оказания медицинской помощи родильницам с данной патологией» (2022–2025 гг.).

В конце прошлого столетия были сделаны важные открытия и обобщения фундаментальных знаний по проблеме механизма действия эндогенных и экзогенных утеротоников, в частности окситоцина (ОТ) и простагландинов (ПГ) [7–9]. Во-первых, было установлено широкое распространение рецепторов к ПГ E2 в тканях мозга, гладких мышцах, макрофагах, тромбоцитах и почках. Действие ПГ направлено на активацию фосфолипазы C, приводящей к гидролизу фосфоинозидов и мобилизации внутриклеточного кальция. Во-вторых, проведены подробные клинические исследования доказательного использования ОТ для профилактики послеродовой атонии матки [9]. Гормон ОТ является регулятором перехода матки от состояния покоя к сократимости. Известно, что ОТ связывается с рецептором окситоцина (OTR), который представляет собой рецептор, связанный с белком Gαq, и передает сигналы через фосфолипазу C (PLC) (Arthur et al. 2007; Arrowsmith & Wray, 2014). Активация PLC приводит к увеличению диацилглицерин-адинозитол-3-фосфата (IP3), который активирует рецептор IP3 и вызывает высвобождение Ca²⁺ из внутриклеточных запасов, что активирует киназу легкой цепи миозина для фосфорилирования миозина и ведет к сокращению клеток миометрия (Wray, 2007; Aguilar & Mitchell, 2010). Было высказано предположение, что ОТ индуцирует деполяризацию мембраны и приток Ca²⁺ через VDCC (Mironneau, 1976).

Исследования, проведенные Ferreira J. J. et al., 2019, показали, что K⁺-канал SLO2.1 является ключевым регулятором возбудимости миометрия и обуславливает мембранный потенциал и ОТ-зависимую деполяризацию. Канал SLO2.1 экспрессируется в hMSMCs, открыт при мем-

бранном потенциале покоя и ингибируется передачей сигналов ОТ через путь рецептора, связанного с белком Gαq, что приводит к деполяризации мембраны, активации VDCC и притоку Ca²⁺. Uvnäs-Moberg K. et al., 2014 считают, что введение экзогенного окситоцина методом титрования в родах сопровождается пульсирующим характером выброса эндогенного окситоцина. Это приводит к иному характеру сокращений матки, который отличается от наблюдаемого во время физиологических родов. Он проявляется в виде частых и продолжительных маточных сокращений и приводит к укорочению фазы расслабления между схватками, что впоследствии может привести к угнетению сократительной деятельности матки и мышечного тонуса.

Представления об экспрессии утеротоников в тканях миометрия родильниц с нарушением сократительной функции матки в родах и ее гипотонической дисфункции, остаются неизученными. Эти обстоятельства определили организацию собственных исследований, результаты которых представлены в статье.

С учетом вышеизложенного с помощью современных биохимических методов исследования нами установлены значения ОТ и ПГ E2 в сыворотке крови и образцах матки родильниц, имеющие непосредственное отношение к формированию слабости родовой деятельности.

Материалы и методы

Обследовано 66 родильниц (средний возраст 27,6 ± 2,3 г), которые находились на стационарном лечении в послеродовом отделении 3-й городской клинической больницы имени Е. В. Клумова г. Минска за 2022–2024 гг. У всех пациенток изучали анамнез жизни (перенесенные в прошлом соматические и гинекологические заболевания, особенности менструальной, половой и репродуктивной функции, осложнения беременности, родов и послеродового периода). На обследуемых заводили индивидуальную карту, в которой регистрировали данные анамнеза, объективного клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. На участие в исследовании у всех пациенток было получено информированное согласие.

В основную группу включены 34 пациентки, роды которых закончились экстренной операцией кесарева сечения. Группу сравнения составили 32 пациентки, операция кесарева

сечения которым выполнялась по причинам, не связанным со слабостью родовой деятельности.

Для оценки биохимических параметров взятие образцов миометрия осуществляли во время операции кесарева сечения путем взятия образцов 1,5×1,5 см из нижнего сегмента матки.

Исследование тонуса матки осуществляли при проведении гистерографии с применением аппарата SMART Ф 9. УЗИ органов малого таза всем родильницам проводили по трансабдоминальной и трансвагинальной методике на аппарате «SonoAse 8000» с частотой датчика 3,5 и 5 МГц на 5-е сутки после кесарева сечения с целью выявления субинволюции матки. Для скрининговой оценки тонуса маточных сосудов измеряли индекс резистентности (ИР) в у. е. Полученные результаты оценивали, руководствуясь общепринятыми критериями физиологических изменений, характерных для послеродового периода [7]. Нормальной картиной послеродовой полости матки считали инволюцию, соответствующую 5-м суткам послеродового периода: расширение полости до 15 мм с однородным содержимым.

Иммуногистохимическое исследование уровней экспрессии окситоцина (ОТ) и простагландина E2 (ПГ E2) в тканях миометрия, полученных из нижнего сегмента матки при выполнении операции кесарева сечения, проведено с использованием антител Oxytocin, Prostaglandin.

Для иммуногистохимического исследования (ИГХ) – определения экспрессии маркеров образцы фиксировали в забуференном формалине в течение 24 часов, промывали проточной водой в течение 24 часов, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (70, 80, 96, абсолютный спирт). Далее материал проводили через спирт-ксилол, ксилол, ксилол-парафин и заливали в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм. Для ИГХ окрашивания срезы депарафинировались в ксилоле, используя 2 смены, по 10–15 минут в каждой. Далее срезы регидратировались в спиртах восходящей концентрации, используя 2 смены, по 5 минут в каждой с последующим промыванием в дистиллированной воде. Демаскировка антигенов выполнялась в печи СВЧ в 0,01 М цитратном буфере (pH 6.0) в течение 10 мин или на водяной бане примерно 40 минут, предварительно нагрев буфер для демаскировки. После окончания обработки препараты остывали в растворе при комнатной температуре

не менее 15–20 минут. Эндогенная пероксидаза блокировалась 3 % H_2O_2 в течение 20 минут. Инкубация с первичными антителами проводилась во влажной камере примерно 1 час при комнатной температуре или 24 часа при температуре 12 °С. Инкубация срезов с визуализирующей системой с предварительно внесённым достаточным количеством конъюгата (HRP polymer conjugate) проводилась около 60 минут при комнатной температуре. В качестве системы визуализации использовалась 2-step Plus Poly-HRP Anti mouse/rabbit IgG detection system (Elanscience), содержащая комплекс вторичных антител и хромоген диаминобензидин (ДАБ). Далее на срезы наносился хромоген диаминобензидин (ДАБ) в концентрации 1мг/мл с добавлением 0,02 % раствора H_2O_2 . Время инкубации считали достаточным, если структуры, подлежащие окрашиванию, приобретали ярко-золотисто-коричневый цвет, в то время как фоновое окрашивание отсутствовало. После каждой процедуры срезы споласкивали в нескольких сменах фосфатно-солевого буфера (PBS). Препараты помещали в ксилол на 1 минуту, докрашивали гематоксилином Майера и заключали в «канадский бальзам». Для контроля активности первичных антител (исключение ложноположительных и ложноотрицательных результатов) в каждой серии проводили одно отрицательное и одно положительное контрольное окрашивание. Для получения негативного контроля срезы вместо инкубации с первичным антителом покрывались 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина.

Количественную оценку экспрессии биомолекулярных маркеров выполняли путем анализа цифрового изображения, полученного с помощью микроскопа Leica DMLS с программным обеспечением (Германия) и цифровой камерой JVC (при увеличении в 200 раз), с использованием алгоритма «positive pixel count» и программы для морфометрии Aperio ImageScore. Результатом проведенного анализа являлись данные о распространенности и интенсивности коричневой окраски продуктов реакции DAB (коричневые поля – выраженная экспрессия, оранжевые – умеренно-выраженная, желтые – слабовыраженная, синяя и белая окраска – отсутствие экспрессии). В дальнейшем индекс экспрессии (ИЭ) биомолекулярных маркеров рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЭ} = \frac{\text{число позитивных пикселей}}{\text{общее число пикселей}} \times 100.$$

Исследования содержания калия в тканях проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза всем роженицам проводили по трансабдоминальной и трансвагинальной методике на аппарате «SonoAse 8000» с частотой датчика 3,5 и 5 мГц на 2–3-е сутки послеродового периода с целью выявления субинволюции.

Критериями восстановления сократительной способности матки после родов считали нормализацию размеров, тонуса матки бимануально, тонуса по данным гистерографии, нормализацию размеров матки и ее полости по данным УЗИ, формирование цервикального канала и отсутствие патологических выделений из матки.

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

Результаты и обсуждение

Анализ течения родов у рожениц основной и сравниваемой групп показал, что первичная слабость родовой деятельности в основной группе наблюдалась в 70,6 % (24), в остальных случаях – вторичная. Установлено, что субинволюция матки составила 97,1 % (33) случаев в основной группе, в группе сравнения – не диагностировано, что согласуется с результатами наших предыдущих исследований [1].

В таблице 1 представлена частота встречаемости показаний для оперативного родоразрешения в основной группе. Как видно из таблицы, показаниями для операции кесарева сечения в экстренном порядке явились: угрожающее состояние плода 35,3 % (12), слабость родовой деятельности и неэффективность родостимуляции 50 % (17). При слабости родовой деятельности в 23,4 % (8) наблюдений отмечалась па-

Таблица 1. Частота встречаемости причин для оперативного родоразрешения в основной группе, абс. (%)

№	Факторы	Основная группа, абс., n = 34	%
1	Острая гипоксия плода	7	20,6
2	Декомпенсация хронической гипоксии плода	5	14,7
3	Неправильное вставление головки плода	1	3,1
4	Дискоординация родовой деятельности по данным гистерографии на фоне операции на шейке матки и/или рубцовой деформации в анамнезе	4	11,8
5	Снижение сократительной деятельности матки по данным КТГ, неэффективность от родостимуляции	17	50
6	Хаотические схватки до начала родовой деятельности, не приводящие к раскрытию шейки матки	8	23,4

тологический прелиминарный период. У пациенток группы сравнения в 6,2 % (2) показаниями к операции явилась презклампися тяжелой степени и неподготовленность родовых путей, дородовый разрыв плодных оболочек у беременных с рубцом на матке 21,9 % (7). Основным показанием к плановой операции в группе сравнения в 71,9 % (23) случаев было наличие рубца на матке после предыдущей операции кесарева сечения в анамнезе и отказ женщины от самостоятельных родов.

У всех рожениц основной группы отмечались жалобы на боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей в различной степени выраженности. При вагинальном исследовании у всех рожениц определялась замедленная инволюция матки, ее болезненность при пальпации, раскрытие цервикального канала, патологические кровянистые лохи, расширение внутриматочной полости по данным УЗИ.

Сравнительный анализ размера полости матки во всех группах исследования показал значимое превышение данного показателя в 3,1 раза ($p = 0,01$) в основной группе. Установлено снижение значения ИР в правой и левой маточных артериях в сравнении с контрольными уровнями соответственно до $0,22 \pm 0,03$ и $0,25 \pm 0,02$ у. е. в основной группе ($p = 0,032$

и $p = 0,022$, соответственно), по сравнению с группой сравнения ($0,49 \pm 0,03$ и $0,48 \pm 0,04$ у. е., $p = 0,036$ и $p = 0,044$, соответственно). Следовательно, субинволюция матки, формирующаяся в результате снижения сократительной функции миометрия в родах, сопровождается изменениями стенки маточных сосудов, что обуславливает снижение тонуса сосудов и отражается падением значений индекса резистентности.

Клинические проявления нарушения сократительной функции матки подтверждали данные тонусометрии матки, проведенные на аппарате СМАРТ Ф 9. Так, тонус в среднем по основной группе составлял $6,4 \pm 0,5$ мм рт. ст. (рис. 1), в группе сравнения – $9,4 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p = 0,022$).

Снижение тонуса миометрия сопровождается сниженной контрактильной способностью матки и формированием патологически расширенной внутриматочной полостью с застойным содержимым.

Результаты исследования содержания в тканях уровня экспрессии калия, окситоцина и простагландина E2 у пациентов с нарушением сократительной функции матки в сравнении с роженицами, не имеющие признаков гипотонической дисфункции миометрия, представлены в таблице 2.

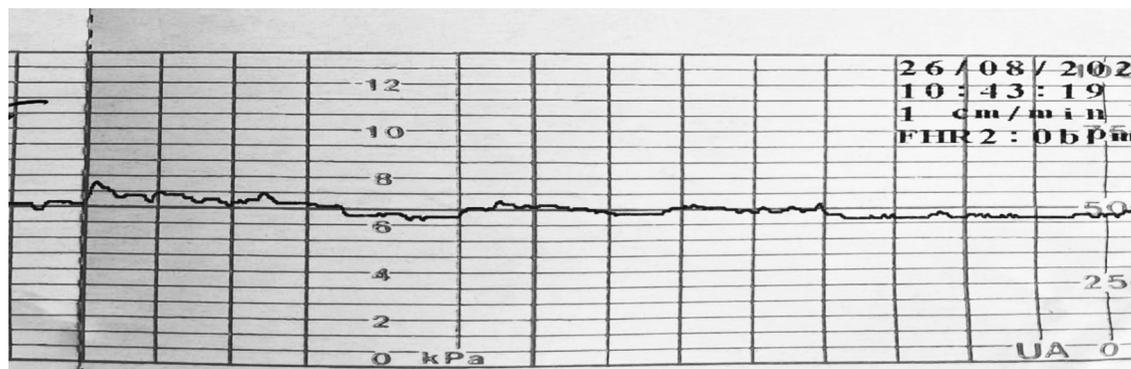


Рисунок 1. Тонус миометрия у рожениц основной группы

Таблица 2. Экспрессия окситоцина и простагландина E2 у пациентов с нарушением сократительной функции матки и родильниц и с физиологическим течением послеродового периода (Me (25;75))

Параметры (в тканях миометрия)	Здоровые родильницы, n = 11	Пациенты с нарушением сократительной функции матки в родах, n = 11
Калий, мкг/г	25,2 ± 3,1	23,0 ± 2,7 НЗ
Параметры (в тканях миометрия)	Здоровые родильницы, n = 32	Пациенты с нарушением сократительной функции матки в родах, n = 34
Экспрессия окситоцина	6,96 (5,48; 13,71)	8,94 (6,65; 12,2) НЗ
Экспрессия Простагландина E2	22,73 (20,76; 25,52)	24,47 (21,99; 28,52) НЗ

Примечание. p – статистически значимая разница между данными пациентов с нарушением сократительной функции матки с данными здоровых родильниц, НЗ – различия между группами статистически незначимы.

Уровень ОТ в миометрии родильниц с нарушением сократительной функции матки был недостоверно повышен по сравнению с параметрами здоровых родильниц, уровень проста-

гландина E2 также не имел достоверных отличий в сравниваемых группах (табл. 2, рис. 2 и 3). Uvnäs-Moberg K. et al., 2019 установили, что инфузии экзогенного окситоцина коррелируют

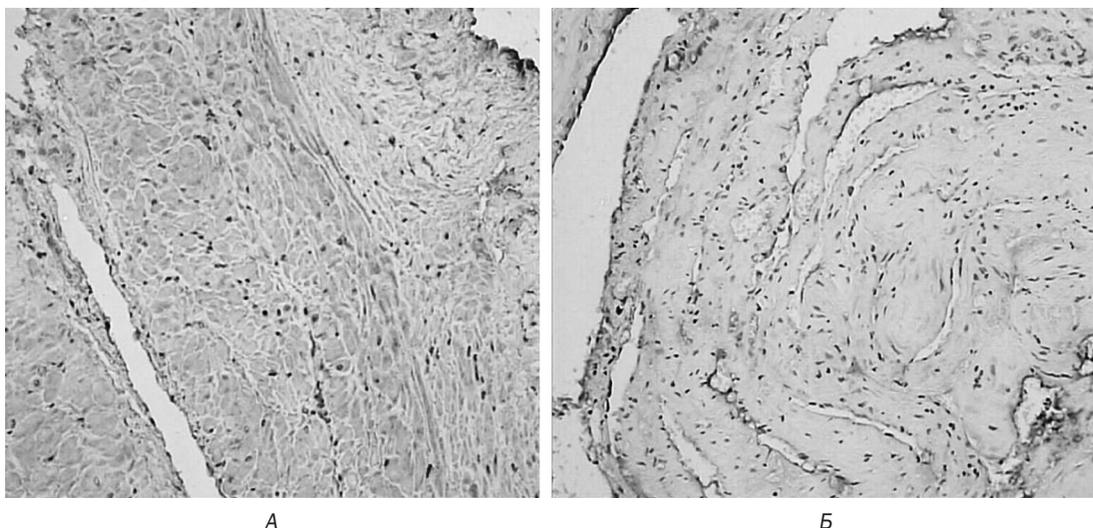


Рисунок 2. Экспрессия Oxytocin в ткани матки и плаценты. ИГХ - окрашивание с АТ к Oxytocin, ×100: А – экспрессия Oxytocin в ткани матки в группе сравнения; Б – экспрессия Oxytocin в ткани матки в основной группе

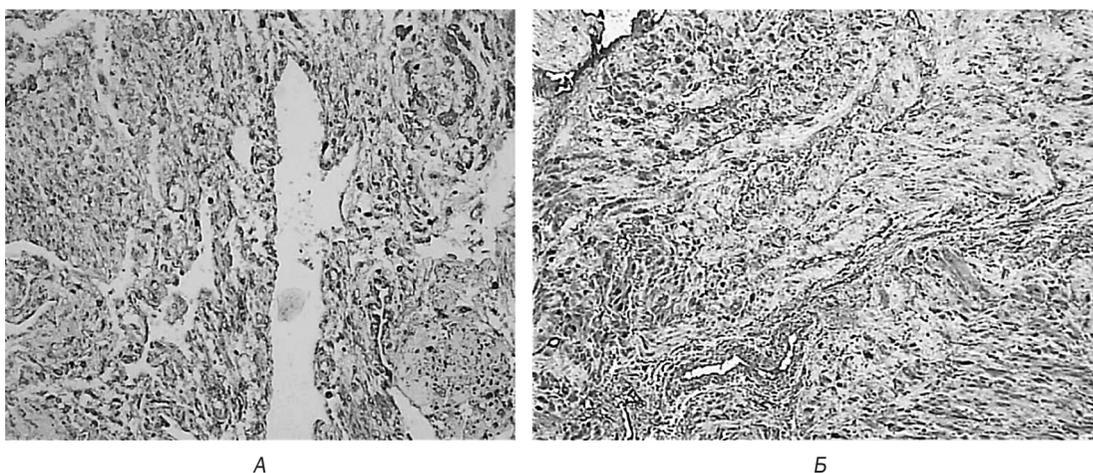


Рисунок 3. Экспрессия Prostaglandin E2 в ткани матки и плаценты. ИГХ - окрашивание с АТ к Prostaglandin E2, ×100: А – экспрессия Prostaglandin E2 в ткани матки в группе сравнения; Б – экспрессия Prostaglandin E2 в ткани матки в основной группе

с содержанием окситоцина в плазме, а удвоение дозы приводит к удвоению уровня эндогенного окситоцина.

Нами впервые проведено изучение уровня калия в тканях у родильниц без гипотонической дисфункции матки и с нарушением сократительной функции матки. При физиологическом течении родов содержание калия в миометрии не достоверно превышало уровень у родильниц

с гипотонией матки и составило $25,2 \pm 3,1$ мкг/г. Полученные нами результаты впервые демонстрируют тенденцию к снижению уровня калия и недостоверное увеличение ОТ и ПГ Е2 матке родильниц при нарушении тонуса и сократительной функции матки, по-видимому, обусловленное экзогенным введением утеротоников в родах.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между тонусом матки и размером

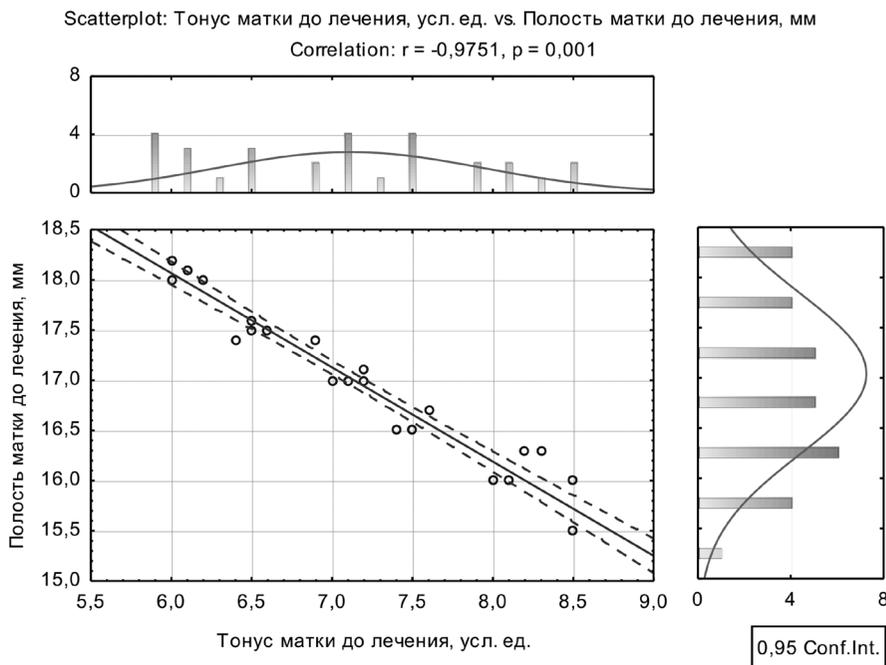


Рисунок 4. Корреляционная зависимость между тонусом матки и размером полости у родильниц основной группы (коэффициент корреляции $r = -0,9751$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал)

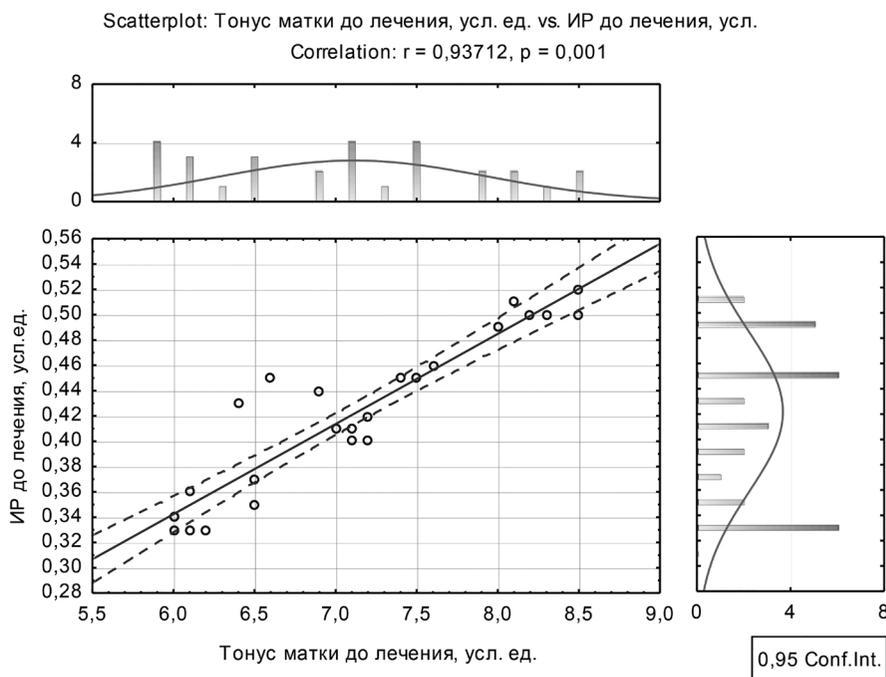


Рисунок 5. Корреляционная зависимость между индексом резистентности маточных сосудов и тонусом матки у родильниц основной группы (коэффициент корреляции $r = 0,93712$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал)

полости у рожениц основной группы, что представлено на рисунке 4. Проведен корреляционный анализ взаимосвязей между тонусом матки и тонусом маточных артерий у рожениц основной группы, что представлено на рисунке 5.

Выявлена сильная обратная зависимость между тонусом матки и размером маточной полости (коэффициент корреляции $r = -0,9751$; $p < 0,001$; 95 % доверительный интервал) и сильная прямая зависимость между тонусом матки и индексом резистентности маточных сосудов (коэффициент корреляции $r = 0,93712$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал) при нарушении сократительной функции матки.

Полученные результаты свидетельствуют о тесном сопряжении процессов формирования нарушения ее сократительной функции и тонусом матки. Следовательно, патогенез слабости родовой деятельности, сопровождающийся ее гипотонией и нарушением сократительной функции обусловлен нарушением других звеньев, не связанных с введением экзогенных утеротоников в родах, и требует дальнейшего изучения данного вопроса.

Выводы

1. У пациенток с нарушением сократительной функции и гипотонической дисфункцией матки выявлена сильная обратная зависимость между тонусом матки и размером маточной полости (коэффициент корреляции $r = -0,9751$; $p < 0,001$; 95 % доверительный интервал) и сильная прямая зависимость между тонусом матки и индексом резистентности маточных сосудов (коэффициент корреляции $r = 0,93712$; $p = 0,001$; 95 % доверительный интервал), что отражает тесную ассоциацию между снижением сократительной способности миометрия и его тонусом.

2. При послеродовой субинволюции матки по сравнению с физиологическими родами выявлено достоверное повышение экспрессии окситоцина и простагландина E2 соответственно до $8,94 \pm 2,8$ и $21,47 \pm 3,2$ и достоверное снижение уровня калия в тканях, что диктует поиск других патогномичных и диагностических маркеров нарушения сократительной функции матки и ее гипотонии в родах.

Литература

1. Верес, И. А. Установление факторов, способствующих завершению родов путем операции кесарева сечения / И. А. Верес // Медицинский журнал. – 2023. – № 1. – С. 4–14.

2. Воскресенский, С. Л. Биомеханизм родов: дискретно-волновая теория / С. Л. Воскресенский. – Минск: ПолиБиГ, 1996. – 185 с.

3. Персианинов, Л. С. Физиология и патология сократительной деятельности матки / Л. С. Персианинов, Б. И. Железнов, Н. А. Богоявленская. – М.: Медицина, 1975. – 360 с.

4. Подтетев, А. Д. Регуляция родовой деятельности / А. Д. Подтетев, Т. В. Братчикова, Г. А. Котайш. – М.: РУДН, 2004. – 53 с.

5. Радзинский, В. Е. Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения / В. Е. Радзинский, И. Н. Костин // Ж. акуш. жен. болезн. – 2005. – Вып. 2. – С. 95–98.

6. Савицкий, Г. А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах / Г. А. Савицкий. – 2-е изд. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – 112 с.

7. Budden, A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term / A. Budden, L. Che J., A. Henry // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 10.

8. Oladapo, O. T. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour / O. T. Oladapo // The Cochrane Database of systematic Reviews. – 2018. – Vol. 9(9). – P. CD009332.

9. Salati, J. A. Prophylactic oxytocin for the third stage of labor to prevent postpartum hemorrhage / J. A. Salati, S. J. Leathersich, M. J. Williams [et al.] // The Cochrane Database of systematic Reviews. – 2013. – Vol. 10. – P. CD001808.

References

1. Veres, I. A. Ustanovlenie faktorov, sposobstvuyushchih zaversheniyu rodov putem operacii kesareva secheniya / I. A. Veres // Medicinskij zhurnal. – 2023. – № 1. – S. 4–14.

2. Voskresenskij, S. L. Biomekhanizm rodov: diskretno-volnovaya teoriya / S. L. Voskresenskij. – Minsk: PoliBiG, 1996. – 185 s.

3. Persianinov, L. S. Fiziologiya i patologiya sokratitel'noj deyatel'nosti matki / L. S. Persianinov, B. I. Zheleznov, N. A. Bogoyavlenskaya. – M.: Medicina, 1975. – 360 s.

4. Podtetenev, A. D. Regulyaciya rodovoj deyatel'nosti / A. D. Podtetenev, T. V. Bratchikova, G. A. Kotajsh. – M.: RUDN, 2004. – 53 s.

5. Radzinskij, V. E. Akusherskaya agressiya kak prichina snizheniya kachestva rodovspomozheniya / V. E. Radzinskij, I. N. Kostin // Zh. akush. zhen. bolezni. – 2005. – Vyp. 2. – S. 95–98.

6. Savickij, G. A. Biomekhanika raskrytiya shejki matki v rodah / G. A. Savickij. – 2-e izd. – SPb.: ELBI, 1999. – 112 s.

7. Budden, A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term / A. Budden, L. Che J., A. Henry // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Vol. 10.

8. Oladapo, O. T. Intramuscular versus intravenous prophylactic oxytocin for the third stage of labour / O. T. Oladapo // The Cochrane Database of systematic Reviews. – 2018. – Vol. 9(9). – P. CD009332.

9. Salati, J. A. Prophylactic oxytocin for the third stage of labor to prevent postpartum hemorrhage / J. A. Salati, S. J. Leathersich, M. J. Williams [et al.] // The Cochrane Database of systematic Reviews. – 2013. – Vol. 10. – P. CD001808.

Поступила 19.02.2024 г.

T. V. Gorlacheva, K. I. Pavlov, T. N. Terekhova

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ МАТЕРИАЛОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ФИКСАЦИИ БРЕКЕТ-СИСТЕМ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены результаты исследования цитотоксического действия композитных материалов, используемых для фиксации брекет-систем: Transbond color change adhesive (3M), Heliosit orthodontic (Ivoclar Vivadent), а также адгезива Single bond universal (3M), на культуру клеток кератиноцитов HaCaT.

Авторами выявлена значительная цитотоксичность Single Bond Universal (3M) и Transbond plus Color Change adhesive и умеренная цитотоксичность Heliosit Orthodontic на культуру клеток кератиноцитов HaCaT.

Согласно полученным результатам авторы подчеркивают необходимость обеспечения ряда мер по минимизации негативного воздействия композитов как на пациента, так и врача-ортодонта.

Ключевые слова: *цитотоксичность композитных материалов для фиксации брекет-систем.*

T. V. Gorlacheva, K. I. Pavlov, T. N. Terekhova

CYTOTOXICITY OF MATERIALS USED FOR FIXING BRACKET SYSTEMS

The article presents the results of a study of the cytotoxic effect of composite materials used to fix braces: Transbond color change adhesive (3M), Heliosit orthodontic (Ivoclar Vivadent), as well as Single bond universal adhesive (3M), on HaCaT keratinocyte cell culture.

The authors revealed significant cytotoxicity of Single Bond Universal (3M) and Transbond plus Color Change adhesive and moderate cytotoxicity of Heliosit Orthodontic on HaCaT keratinocyte cell culture.

According to the results obtained, the authors emphasize the need to provide a number of measures to minimize the negative impact of composites on both the patient and the orthodontist.

Key words: *cytotoxicity of composite materials for fixing braces.*

Создание композитных стоматологических материалов и установление существенного улучшения их адгезии к тканям зуба после предварительной обработки эмали фосфорной кислотой способствовало развитию не только терапевтической стоматологии, но и ортодонтии. Благодаря превосходным рабочим, физическим и эстетическим качествам композитных материалов с их помощью осуществляется фиксация несъёмных ортодонтических аппаратов (брекет-системы, небных расширителей), ретейнеров, аттачменов, используемых для фиксации элайнеров [9].

Композит состоит из органической полимерной матрицы, неорганического наполнителя (плавленого и кристаллического кварца, алюмосиликатного и борсиликатного стекла, алмазной пыли), силанов (связывают компоненты материала) и добавок (инициаторов, ингибиторов, стабилизаторов). Органическая матрица представлена метакрилатами: Bis-GMA (бисфенол А глициролметакрилат), UDMA (уретандиметакрилат), TEGMA (триэтиленгликольдиметакрилат), НЕМА (гидроксиэтилметакрилат) и других [1].

Одним из требований, предъявляемых стоматологическим материалам является биосов-

местимость – способность материала выполнять свои функции, не вызывая существенных негативных реакций в организме.

В настоящее время, несмотря на огромную популярность стоматологических композитов, имеется достаточное количество научных работ, авторы которых проявляют озабоченность потенциальной цитотоксичностью и генотоксичностью компонентов композитов [4, 8].

Композиты способны выделять компоненты, оказывающие значительное (Bis-GMA, UDMA, TEGDMA, DMBZ, DMDTA) или умеренное (HEMA, BEMA, CQ, DMPT и DMAPE) цитотоксическое действие, заключающееся в изменении базовых клеточных функций – клеточного метаболизма, морфологии и пролиферации, активности ферментов, синтеза ДНК и РНК. Установлено, что Bis-GMA оказывает значительный эмбриотоксический и тератогенный эффект. HEMA, TEGDMA и EMPME не влияют на процесс дифференцировки эмбриональных стволовых клеток, а также не оказывают значительного цитотоксического действия. [1].

Кроме того, бисфенол А относят к эндокринным деструкторам, поскольку из-за своего сходства с эстрогеном и гормонами щитовидной железы он способен связываться с гормональными рецепторами или ферментами, участвующими в метаболизме гормонов, и таким образом изменять гормональный баланс у позвоночных, ускоряя половое созревание девочек и повышая риск развития диабета и рака молочной железы [3, 6, 10].

С 2010 года FDA (Food and Drug Administration) в сотрудничестве с Национальным центром токсикологических исследований США провело углубленные исследования с целью прояснения рисков воздействия бисфенола А на здоровье человека. Отмечено беспокойство присутствием бисфенола А в стоматологических пломбировочных материалах и пищевом пластике. Временное допустимое суточное потребление этого вещества, рассчитанное Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, было снижено с 50 мкг/кг/день до 4 мкг/кг/день в 2015 году, что повышает важность контроля высвобождения этого соединения или даже его включения в состав различных материалов [10].

Для большинства материалов процент связывания мономеров в органической матрице после фотоотверждения составляет от 55 до 75 %

и может увеличиваться до 80 % при проведении полимеризации в лабораторных условиях. Установлено, что на поверхности полимеризованного композита, в слое, ингибированном кислородом, полимеризация происходит только на 25–35 %, при этом значительно увеличивается количество свободного мономера.

Бисфенол А и бисфенол А диметакрилат (Bis-DMA) в чистом виде не входят в состав композиционных материалов, а выделяются из них в результате гидролиза ферментами слюны и обнаруживаются в слюне сразу после постановки пломбы [7].

Однако, ряд исследователей показали, что концентрация бисфенола А, выделяемого из стоматологических полимерных материалов, довольно низкая и не способна оказывать негативное воздействие на человека. Тем не менее, в связи с возможным влиянием бисфенола А на репродуктивную систему, большинство авторов рекомендуют ограничить применение композиционных пломбировочных материалов, содержащих Bis-GMA и Bis-DMA, во время беременности.

Цитотоксическое действие HEMA гораздо менее выражено по сравнению с TEGDMA и Bis-GMA. Bis-GMA и UDMA в концентрации более 0,001 мМ и 0,05 мМ, соответственно, оказывают цитотоксическое действие *in vitro* на различные типы клеток: фибробласты десны и пульпы человека, моноциты периферической крови, кератиноциты человека.

Еще более неблагоприятные последствия воздействия этих веществ можно ожидать на персонал, работающий в тесном контакте с ними (стоматологи, зубные техники или рабочие в промышленности по производству смолистых материалов) [10].

Во время установки брекет-системы в полости рта пациента, когда адгезив гомогенизируется с помощью давления воздуха, мономеры могут вступить в тесный контакт со слизистой оболочкой полости рта или растворится в ротовой жидкости пациента. Поэтому исследование влияния неполимеризованных материалов представляет интерес из-за возможного негативного влияния на здоровье не только пациента, но и врача.

Что касается токсичности различных ортодонтических адгезивов, было подтверждено, что химически отверждаемые жидкие пасты и системы с двойным отверждением более цито-

Таблица 1. Состав композитов, используемых в ортодонтии

Композит	Состав матрицы
Grengloо (Ormco)	TEGDMA, UDMA, HEMA, Bis-EMA6, GMA, EO-TMPTA, 3-trimethoxysilylpropyl methacrylate
Blugloо (Ormco)	UDMA, Bis-EMA6, GMA, EO-TMPTA, 3-trimethoxysilylpropyl methacrylate
Transbond XT (3M)	Bis-GMA, Bis-MEPP
Transbond LR (3M)	Bis-GMA, TEGDMA
Heliosit orthodontic (Ivoclar Vivadent)	Bis-GMA, UDMA, декандиола диметакрилата

токсичны, чем светоотверждаемые материалы. Клиническая значимость цитотоксических и генотоксических свойств ортодонтических клеев остается неясной из-за короткого времени воздействия и резкого снижения концентрации в результате эффектов разбавления в водной среде [9].

Так, было установлено, что количество остаточного мономера в TEGMA и UDMA-содержащих композитах достоверно снижается при увеличении времени фотополимеризации (более 20 секунд) и уменьшении расстояния от световода лампы до материала (менее 10 мм).

Попытка производителей перейти на композиционные материалы, не содержащие бис-ГМА чтобы минимизировать цитотоксический потенциал своей продукции стала представлять особый интерес.

Однако простое исключение одного специфического и потенциально цитотоксического мономера из рецептуры материала, такого как Bis-GMA, не может постоянно обеспечивать успешный подход к улучшению их свойств, что зависит от всего химического состава материала [5].

Наибольшее выделение остаточного мономера наблюдается в первые 24 часа после полимеризации композита. На основе полученной научной информации были разработаны следующие рекомендации для стоматологов, направленные на минимизацию влияния бисфенола А и его производных на пациента при стоматологических манипуляциях. При реставрации зубов или герметизации их фиссур необходимо использовать коффердам, чтобы свести к минимуму растворение композита в ротовой жидкости. Для предотвращения образования слоя композита, ингибированного кислородом, перед полимеризацией необходимо нанести барьер из глицеринового геля или, в качестве альтернативы, отполировать поверхность пемзовым или хлопковым аппликатором, или следует провести по крайней мере одну промывку рас-

пылением воздухом/водой в течение 30 с. Использовать умеренный абразив при обработке пломб (удаляет 93–95 % остаточного мономера). Пациент должен полоскать рот в течение 30 секунд после лечения, потому что важно принять меры по разбавлению жидкости для большей безопасности пациента. Необходимо выбирать фотополимеризуемые композиты вместо самоотверждающихся.

Особое внимание следует уделять лечению детей, подростков и беременных женщин из-за высокого эстрогенного и тератогенного воздействия бисфенола А. Для этих пациентов все предлагаемые клинические меры предосторожности должны быть приняты одновременно. Для беременных женщин отсрочка лечения должна быть клинически обоснованной, особенно в первом триместре беременности. Необходимо сокращать возможное количество процедур за одно посещение, чтобы уменьшить потенциальное увеличение высвобождения бисфенола А (не более четырех реставраций или герметизаций) [10].

В современной практике врача-ортодонта довольно часто используются композитные материалы (таблица 1) [2].

По данным различных исследователей генотоксический эффект представленных материалов отсутствует. А цитотоксический эффект подтвержден большим количеством исследований [4].

Цель исследования. Определить цитотоксичность неполимеризованных композитов, используемых для фиксации брекет-системы.

Материал и методы

Исследована цитотоксичность композитов для фиксации брекет-системы Transbond color change adhesive (3M), Heliosit orthodontic (Ivoclar Vivadent), а также адгезива Single bond universal (3M).

Исследуемые образцы растворяли в 0,9 % растворе хлорида натрия до образования рас-

твора или суспензии, добавляя 400 мкл исследуемого препарата в культуру кератиноцитов HaCaT. Кератиноциты HaCaT выращивали в планшетах для клеточных культур вместимостью 25 см². Для этого клетки культивировали в среде F12/DMEM с добавлением 10 % эмбриональной бычьей сыворотки, 4,5 мг/мл глутамина при температуре (37 ± 1) °С в 5 % атмосфере CO₂. Смену среды производили ежедневно. При пассировании среду выливали, клетки 2 раза промывали раствором Версена для удаления следов сыворотки, затем заливали смесью растворов трипсина и ЭДТА (0,25 % трипсина, 0,53 ммоль ЭДТА). Клетки, потерявшие контакт с пластиковой поверхностью, отбирали с помощью автоматической пипетки, помещали в пробирку с 50 мкл сыворотки для нейтрализации трипсина и центрифугировали 7 мин при 1000 об/мин. Затем выливали супернатант, ресуспендировали клетки в полной ростовой среде и рассаживали на новые флаконы. Клетки культивировали без добавления антибиотика. Кератиноциты HaCaT пересеивали в 12-луночный планшет до образования монослоя в течение 3-х суток. Объем культуральной

бавляли в 2 лунки. После суточной инкубации в каждую исследуемую лунку вносили рабочие растворы флуоресцентных красителей в следующих объемах: акридиновый жёлтый – 200 мкл; Dapi – 20 мкл; Actin red 555 – 40 мкл. Планшет с красителями инкубировали 1 час в темноте в термостате при температуре (37 ± 1) °С. Выполняли флуоресцентную микроскопию под увеличением ×200. Для каждой лунки исследовали 1 поле зрения в центре. Каждое поле зрения фотографировали для каждого из трёх красителей. На фотографиях выполняли подсчёт клеток, рассчитывая среднее количество клеток, флуоресцирующих для каждого из трёх красителей из 2 фото. Количество флуоресцирующих DAPI и Actin red 555 клеток не должно превышать 5 % от общего числа, определяемого на фотографии с использованием акридинового жёлтого. Превышение значения в 5 % клеток, флуоресцирующих DAPI и Actin red 555 в исследуемом препарате, свидетельствовало о непосредственном токсическом действии на культуры клеток кератиноцитов HaCaT [11].

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты исследования цитотоксичности материалов

Название материала	Цитотоксичность	Описание	Заключение
Single Bond Universal	Клетки полностью разрушены, 100 % мёртвых клеток	Клетки преимущественно разрушены. Нарушена проницаемость цитоплазматической мембраны. Актиновые волокна полностью разрушены	Значительная цитотоксичность
Heliosit Orthodontic	Клетки частично разрушены, 20 % мёртвых клеток	Клетки с уменьшенными размерами. Несколько повышено количество мёртвых клеток. Проницаемость цитоплазматической мембраны не нарушена. Актиновые волокна не нарушены	Умеренная цитотоксичность
Адгезив Transbond PLUS Color Change	Клетки полностью разрушены, 100 % мёртвых клеток	Клетки полностью разрушены. Хроматин деформирован. Актиновые волокна полностью разрушены	Значительная цитотоксичность

среды: 1,8 мл в каждую лунку. Температура культивации: (37 ± 1) °С, относительная влажность воздуха (90 ± 10) %, содержание CO₂ в воздухе (5,0 ± 1,0) %. В качестве отрицательного контроля использовали 400 мкл 0,9 % раствора хлорида натрия. В качестве положительного контроля использовали 400 мкл раствора кадмия сернокислого 8-водного. После добавления положительного и отрицательного контроля и исследуемого химического вещества кератиноциты HaCaT культивировали в 12 луночном планшете в течение 24 часов. Каждое исследуемое химическое вещество, а также положительный и отрицательный контроли до-

Выводы

Выявлена значительная цитотоксичность Single Bond Universal (3M) и Transbond plus Color Change adhesive и умеренная цитотоксичность Heliosit Orthodontic на культуру клеток кератиноцитов HaCaT.

Согласно полученным результатам необходимо обеспечение ряда мер по минимизации негативного воздействия композитов в практике врача-ортодонта как для пациента, так и для врача. Не допускать контакта материала со слизистыми оболочками и кожей. Работать с обязательным использованием индивидуальных средств защиты (масок, перчаток, очков, за-

щитных экранов). Использовать минимальное количество материала для установки брекет-системы, производить установку брекет-системы в одно посещение на одну челюсть. Проводить полную полимеризацию композита за счет увеличения её время в 2 раза и сокращения расстояния от источника света до композита. После завершения полимеризации необходимо промыть рабочую область водой с использованием слюноотсоса.

Литература

1. Корневская, Н. А. Биосовместимость композиционных пломбирочных материалов / Н. А. Корневская // УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь // Вестник ВГМУ. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 7-17.
2. Adham, R. M. Genotoxicity and Cytotoxicity of Orthodontic Bonding Adhesives: A Review / R. M. Adham, N. A. Rahman, T. P. Kannan // Sains Malaysiana. – 2019. – Vol. 48(8). – P. 1685-1695.
3. Bisphenol A in infertile patients: impact on assisted reproductive technologies outcomes / A. G. Syrkasheva [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2019. – Vol. 16(9). – P. 1627.
4. Clinical and Experimental Dental Research Cytotoxicity evaluation of dental and orthodontic light-cured composite resins / R. Bationo [et al.] // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14(18). – P. 5225.
5. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Composite Resins on Cultured Human Gingival Fibroblasts / F. De Angelis [et al.] // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14(18). – P. 5225.
6. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Composite Resins on Cultured Human Gingival Fibroblasts / F. De Angelis [et al.] // Physiol Res. – 2020. – P. S295-S304.
7. Cytotoxicity evaluation of dental and orthodontic light-cured composite resins / R. Bationo [et al.] // Clin Exp Dent Res. – 2021. – № 7(1). – P. 40-48.
8. Dental Composites – a Low-Dose Source of Bisphenol A? / M. Šimková [et al.]. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603723/>.
9. Genotoxic and cytotoxic potential of methacrylate-based orthodontic adhesives / A. Taubmann [et al.] // Oral Investigations. – 2021. – Vol. 25. – P. 2569-2581.
10. Resin Composites and Dental Sealants Release Bisphenol-A, How Might This Affect Our Clinical Management? – A Systematic Review / A. B. Paula // Int J Environ Res Public Health. – 2019. – Vol. 16(9). – P. 1627.
11. Метод исследования цитотоксичности химических веществ *in vitro*: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 10.06.2022, рег. № 018-1221 /

сост. канд. мед. наук К. И. Павлов, С. В. Арабей, Л. А. Хватова, А. М. Наборовская, Л. М. Кундельская, Г. А. Курклинская, Т. Г. Метелица, Е. В. Чегодаева, М. А. Матлакова, канд. мед. наук, доцент А. В. Гиндюк. – Минск: Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 2022. – 19 с.

References

1. Korenevskaya, N. A. Biosovmestimost kompozicionnyh plombirovochnyh materialov / N. A. Korenevskaya // УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь // Vestnik VGMU. – 2016. – Vol. 15, № 3. – С. 7-17.
2. Adham, R. M. Genotoxicity and Cytotoxicity of Orthodontic Bonding Adhesives: A Review / R. M. Adham, N. A. Rahman, T. P. Kannan // Sains Malaysiana. – 2019. – Vol. 48(8). – P. 1685-1695.
3. Bisphenol A in infertile patients: impact on assisted reproductive technologies outcomes / A. G. Syrkasheva [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2019. – Vol. 16(9). – P. 1627.
4. Clinical and Experimental Dental Research Cytotoxicity evaluation of dental and orthodontic light-cured composite resins / R. Bationo [et al.] // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14(18). – P. 5225.
5. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Composite Resins on Cultured Human Gingival Fibroblasts / F. De Angelis [et al.] // Materials (Basel). – 2021. – Vol. 14(18). – P. 5225.
6. Cytotoxic and Genotoxic Effects of Composite Resins on Cultured Human Gingival Fibroblasts / F. De Angelis [et al.] // Physiol Res. – 2020. – P. S295-S304.
7. Cytotoxicity evaluation of dental and orthodontic light-cured composite resins / R. Bationo [et al.] // Clin Exp Dent Res. – 2021. – Vol. 7(1). – P. 40-48.
8. Dental Composites – a Low-Dose Source of Bisphenol A? / M. Simkova [et al.]. – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8603723/>.
9. Genotoxic and cytotoxic potential of methacrylate-based orthodontic adhesives / A. Taubmann [et al.] // Oral Investigations. – 2021. – Vol. 25. – P. 2569-2581.
10. Resin Composites and Dental Sealants Release Bisphenol-A, How Might This Affect Our Clinical Management? – A Systematic Review / A. B. Paula // Int J Environ Res Public Health. – 2019. – Vol. 16(9). – P. 1627.
11. Метод исследования цитотоксичности химических веществ *in vitro*: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 10.06.2022, рег. № 018-1221 /

Поступила 11.01.2024 г.

С. С. Лемешевская¹, А. И. Лемешевский¹, Л. А. Малькевич¹,
А. Ю. Почтавец¹, И. А. Лемешевский¹, А. А. Черненко²,
Д. В. Абражевич², Д. В. Лизун²

ПРОБЛЕМА ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е. В. Клумова»
г. Минска²

Ожирение является одним из фоновых состояний при фибрилляции предсердий (ФП). В статье представлены данные проспективного исследования по оценке частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения у пациентов с фибрилляцией предсердий, выявлено наличие данного патологического состояния у 78,6 % пациентов. Отмечена статистически значимо более частая встречаемость нарушения углеводного обмена у пациентов с ожирением и ФП при сравнении с пациентами с нормальным индексом массы тела (ИМТ). В работе описаны результаты проведенного сравнительного анализа лабораторно-инструментальных данных у пациентов с изолированными формами фибрилляции и трепетания предсердий, а также при их сочетании. Представлены современные подходы к ведению пациентов с ФП с учетом национальных клинических рекомендаций лечения ожирения и обзора литературных данных. Приведены нехирургические мероприятия по снижению массы тела, а также показания к хирургическим вмешательствам и их виды. Авторами делается заключение о необходимости: дальнейшего развития реабилитационных программ с тестированием эффективности и безопасности физических упражнений, возможности обучения пациентов, своевременного лечения сопутствующего ожирения, согласно современным утвержденным программам лечения.

Ключевые слова: фибрилляции предсердий, избыточной массы тела, ожирения, лечение.

*S. S. Lemeshevskaya, A. I. Lemeshevskij, L. A. Mal'kevich,
A. Yu. Pochtavcev, I. A. Lemeshevskij, A. A. Chernenko,
D. V. Abrazhevich, D. V. Lizun*

THE PROBLEM OF EXCESS BODY WEIGHT IN ATRIAL FIBRILLATION

Obesity is a pathological condition, which play significant role in case with development and progression of atrial fibrillation (AF). The article presents the data of a prospective study on assessing the frequency of occurrence of overweight and obesity in patients with atrial fibrillation. This pathological condition revealed in 78.6 % of patients. The authors note the statistically more frequent occurrence of a disturbance of carbohydrate metabolism in obese patients and AF when compared with patients with a normal body mass index, describe the results of a comparative analysis of laboratory and instrumental data in patients with isolated forms of fibrillation and atrial flutter, as well as with their combination. Modern approaches to the management of patients are presented, according to national clinical recommendations for the treatment of obesity and a review of literary data, were given non-surgical methods to reduce weight and indications and forms of surgical

interventions. The authors of the article emphasize the need for further development of rehabilitation programs with testing the effectiveness, safety of physical exercises with the possibility of teaching patients, and timely treatment of related obesity, according to modern approved treatment programs.

Key words: atrial fibrillation, overweight, obesity, management.

Одним из значимых факторов риска фибрилляции предсердий является ожирение (ФП) [6]. Взаимосвязь ожирения и развития ФП включает общие факторы риска: метаболический синдром, атеросклероз коронарных артерий, а также структурные изменения предсердий в связи с накоплением эпикардальной жировой ткани, гипоксией на фоне ожирения с гиповентиляционным синдромом (синдром Пиквика) и фиброзным ремоделированием субэпикардальной зоны. При ожирении изменяется размер камер сердца, происходит ремоделирование предсердий, наблюдаемых при системном хроническом воспалении, оксидативном стрессе, посредством воздействия активных форм кислорода, повышенной выработкой адипоцитокинов и провоспалительных цитокинов [4].

Эпикардальная жировая ткань признана эндокринным органом, источником провоспалительных цитокинов, включая TNF- α , IL-1, IL-6, а также MCP-1 и профибротических факторов, таких как трансформирующие факторы роста (TGF) и матриксные металлопротеиназы (MMP) [4]. Описаны электрофизиологические изменения предсердий, включающие изменение проводимости [9]. Результаты этих исследований показывают, что ожирение и гипертония влияют на характеристики зубца P, удлиняют интервал PR и максимальную продолжительность зубца P, определяют амплитуду зубца P. Эти выводы вносят вклад в понимание изменений зубца P и проясняют патофизиологические промежуточные механизмы, связывающие ожирение с существенным риском развития ФП. Повышенный индекс массы тела связан с вероятностью развития первого пароксизма ФП, частотой пароксизмов ФП, низкой эффективностью процедуры абляции субстрата ФП [5].

Цель исследования: изучить сопутствующую патологию у пациентов с фибрилляцией предсердий и особенности их ведения.

Материалы и методы

Нами проведено пилотное ретроспективное исследование в период январь–апрель 2023 года на базе УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска.

В исследование были включены истории болезни 62 пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий в возрасте от 63 до 75 лет (медианное значение 71 год). Женщины составили большинство в изученной группе – 35 человек (56,5 %). Лиц мужского пола было 27 человек (43,5 %). Женщины с данным нарушением ритма были статистически значимо старше мужчин 73 года (67;78 лет) и 64 года (54; 73 года) соответственно ($p = 0,0015$).

В зависимости от наблюдаемого нарушения ритма пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе с фибрилляцией предсердий ($n = 33$ пациента) возраст составил 69 [62;74] года; ИМТ 29,5 [25,5;34] кг/м², мужчин 14 (42,4 %), женщин 19 (57,6 %). В 3-й группе с сочетанием ФП и ТП ($n = 22$) возраст пациентов был 71 [63;78] год, ИМТ 30,6 [26;36] кг/м², мужчин 10 (45,5 %), женщин 12 (54,5 %).

Выделенные группы пациентов были сопоставимы по возрасту, ИМТ, полу ($p > 0,05$). Во всех случаях присутствовала документация о результатах электрокардиографического (ЭКГ), трансторакального ультразвукового исследования сердца и, по показаниям, транспециеводного, ультразвукового исследования органов брюшной полости и щитовидной железы, результатов холтеровского мониторирования ЭКГ, лабораторной диагностики: гормоны щитовидной железы, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP2. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica.

Результаты и обсуждение

Наиболее частым фоновым состоянием в общей группе была избыточная масса тела (28,6 %) и ожирение различной степени тяжести (50 %) (рис. 1). Только 21,4 % пациентов имел нормальный ИМТ.

У пациентов с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще при сравнении с пациентами с нормальным ИМТ встречался сахарный диабет ($\chi^2 = 5,60$, $p = 0,01$).

Функция щитовидной железы в общей группе: была в норме в 76 % случаев, гиперфункция – 9 %, гипофункция – 15 % (забор крови

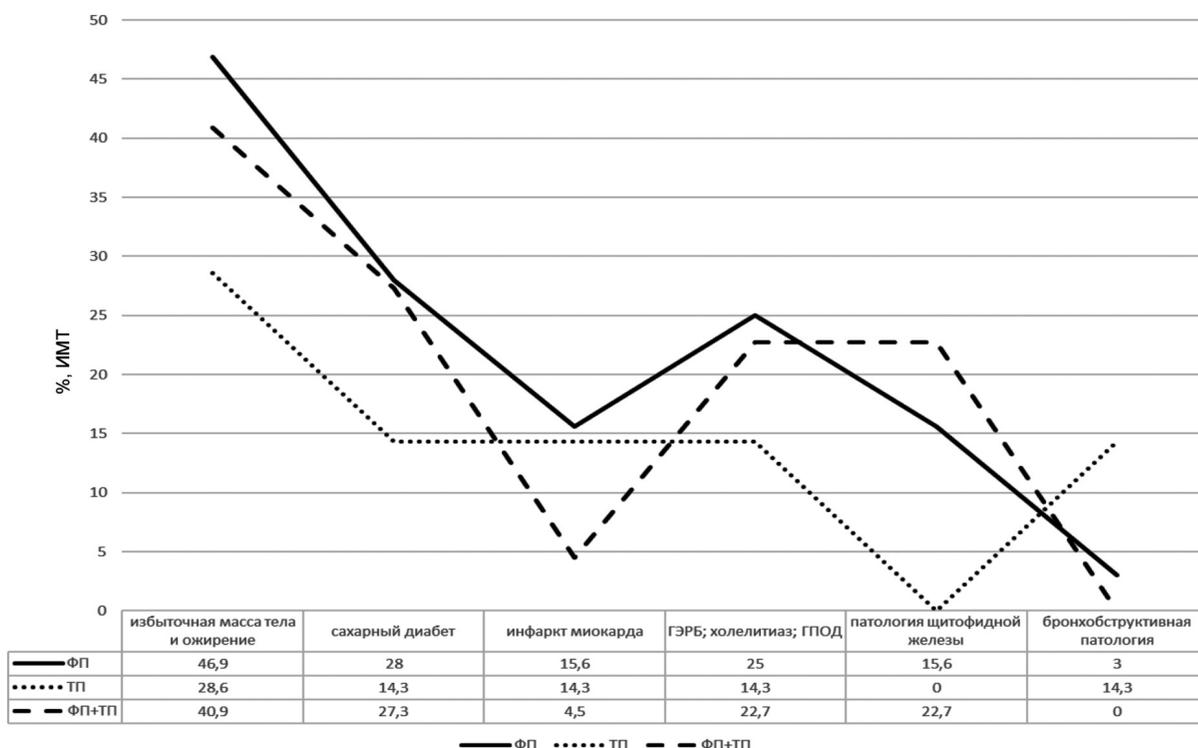


Рисунок 1. Сопутствующая патология в выделенных группах. Примечание: ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий

производился при поступлении в отделение, что минимизирует влияние на гормональный уровень назначения амиодарона). В разных группах выявлены пациенты с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, желчнокаменной болезнью, грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, хронической коронарной болезнью сердца, бронхообструктивной патологией (рис. 1). Достоверных различий между выделенными группами по сопутствующей патологии не получено.

Число сердечных сокращений при поступлении у пациентов во 2-й группе было выше, чем в 1-й и 3-й группе (табл. 1) ($p < 0,05$).

По данным ультразвукового исследования сердца установлено большее увеличение индекс

са объема левого предсердия у пациентов в 1-й группе $40,6[34,5;60]$ мл/м², чем во 2-й группе $31,2 [19,2;37]$ мл/м². Следует отметить сильную положительную корреляционную зависимость ($r = 0,63, p < 0,05$) в содружественном изменении объемов камер предсердий (рис. 2), вероятно, объясняющим возникновение сочетания ФП и ТП у некоторых пациентов, длительное время имевших ФП.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, содержание NT-proBNP было достоверно выше у пациентов с ФП. При проведении анализа с определением ранговых корреляций методом Спирмена установлена высокая положительная корреляция между значением индекса объема ЛП и индекса объема ПП с уровнем

Таблица 1. Сравнение лабораторно-инструментальных данных выделенных групп, Ме (25%;75 %)

Параметр	Группа 1 ФП, n = 33	Группа 2 ТП, n = 7	Группа 3 ФП + ТП, n = 22	Достоверность различий, p
Индекс объема ЛП, мл/м ²	40,6 (34,5;60)	31,2 (19,2;37)	35,5 (28,5;40,8)	$p_{1,2} = 0,025$ $U = 22$
Индекс объема ПП, мл/м ²	32 (26,4;40)	28,8 (21,7;29,8)	30,5 (23,3;36)	$p > 0,05$
ЧСС при поступлении, уд/мин	100 (90;110)	116 (110;148)	102 (88;130)	$p_{1,2} = 0,01$ $U = 46$
NT-proBNP2, пг/мл	2098 (740;3569)	135 (37;386)	1072 (182;2054)	$p_{1,2} = 0,003$ $U = 2$

Примечание: ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ЧСС – число сердечных сокращений, NT-proBNP2 – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

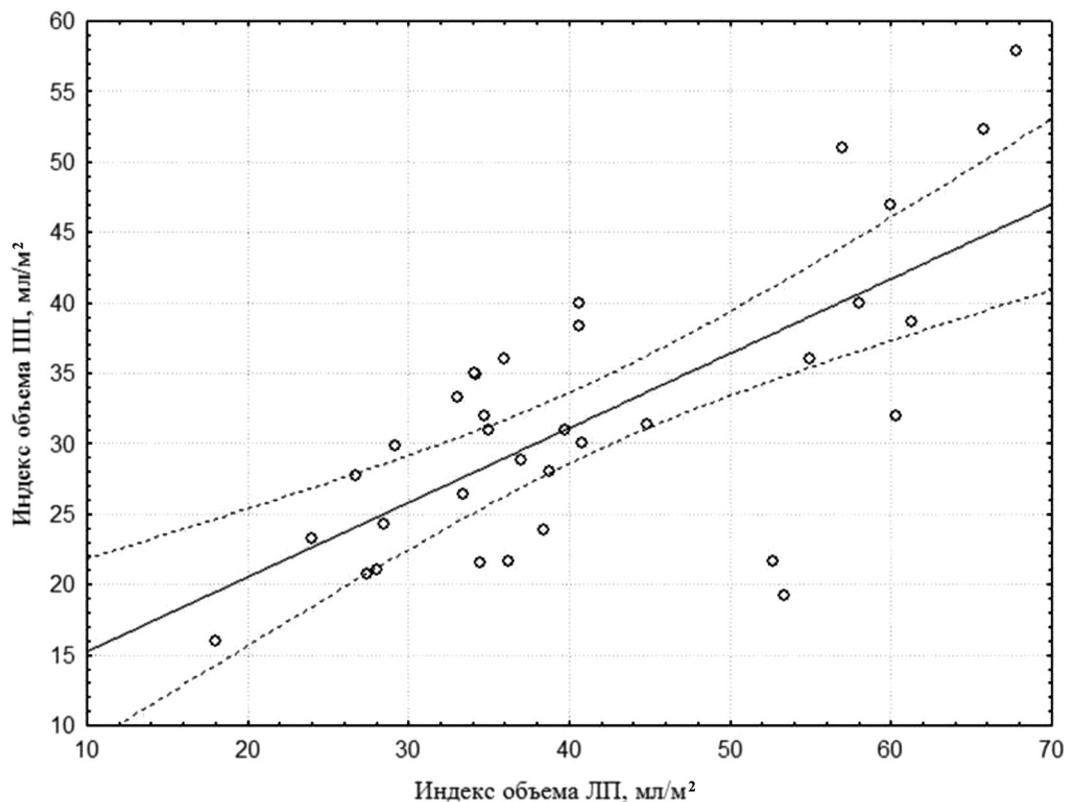


Рисунок 2. График изменений индекса объема правого и левого предсердий по данным ультразвукового исследования сердца в общей группе

подъема NT-proBNP ($r = 0,67$, и $r = 0,49$, $p < 0,05$, соответственно). А также нами подтвержден рост как среднего, так и систолического давления в легочной артерии при увеличении размеров предсердий: $r = 0,44$, $r = 0,51$ для левого предсердия и $r = 0,41$, и $r = 0,52$, $p < 0,05$ для правого предсердия, соответственно. Давление в легочной артерии является самым ранним предиктором госпитализаций по причине декомпенсированной сердечной недостаточности. В свою очередь, это связано с выраженностью клинической симптоматики, а именно одышки, возникающей при различном уровне физической нагрузки пациентов и свидетельствующей о сердечной и дыхательной недостаточности.

На рисунке 3 отражена лечебная тактика, применяемая в изученных случаях. Наблюдались, как спонтанная кардиоверсия, так и использование лекарственных средств, а именно амиодарона, при установленном сроке давности возникновения нарушения ритма. Применялась электроимпульсная терапия при неэффективности полной дозы насыщения амиодароном (до 10 г), или при нестабильности гемодинамики, обусловленной возникшим нарушением ритма. Часть пациентов направлялась на плановую радиочастотную абляцию. В редких случаях

при постоянной форме ФП с тахисистолией желудочков и неэффективностью медикаментозной терапией или возникновением жизнеугрожающих брадиаритмий на фоне применения антиаритмических препаратов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью использована радиочастотная абляция АВ-узла с последующей постоянной желудочковой стимуляцией. При хорошей переносимости ФП, нормокардии, наличии абсолютных или относительных противопоказаний к восстановлению ритма выбиралась тактика контроля частоты сердечных сокращений. При наличии трепетания предсердий изучалась возможность проведения радиочастотной абляции источника аритмии, ввиду высокой эффективности и безопасности данной методики.

Обсуждение. С учетом частоты встречаемости проблемы избыточной массы тела и ожирения в изучаемых группах наше внимание уделено необходимости комплексной терапии ФП у данных пациентов и выделения, возможно, отдельного фенотипа пациентов, с данной проблемой. Обоснована обязательная оценка не только ИМТ, но и окружности талии для выявления типа распределения жировой ткани. Абдоминальный тип ожирения указывает на повышенный

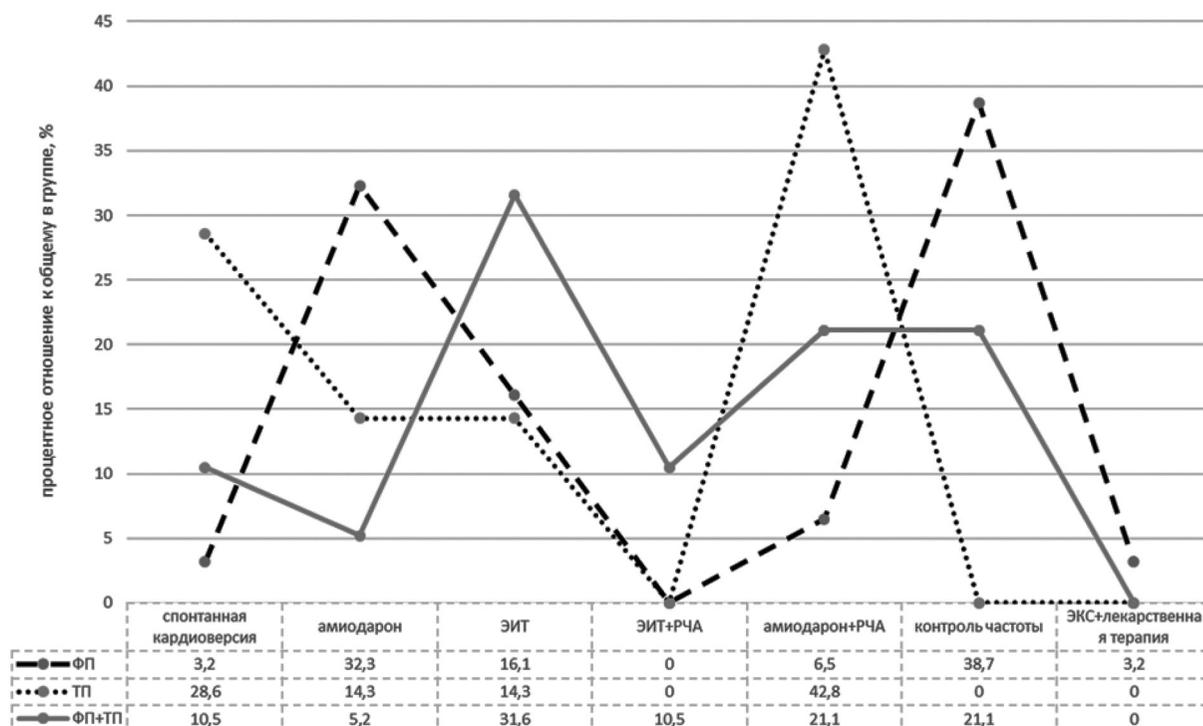


Рисунок 3. График, отражающий процентное отношение применяемого метода лечения в группах обследуемых

Примечание: ФП – фибрилляция предсердий, ТП – трепетание предсердий; ЭИТ – электроимпульсная терапия, РЧА – радиочастотная абляция; ЭКС – электрокардиостимулятор.

метаболический риск при окружности талии у женщины более 80 см, у мужчины более 94 см, высокий риск – у женщины более 88 см, у мужчины более 102 см.

В 2014 году в национальных британских рекомендациях указан подход к ведению пациентов с ожирением с учетом объема талии и наличия коморбидных состояний. Изменение образа жизни, общие советы по снижению массы тела применимы во всех случаях, однако, при наличии ИМТ более 35 кг/м² и коморбидных состояний необходимо назначение ле-

карственных средств для снижения массы тела, а при ИМТ более 40 кг/м² – рассматривается возможность проведения хирургического лечения ожирения (табл. 2) [7].

Можно выделить варианты «управления» ожирением при фибрилляции предсердий – это модификация образа жизни, лекарственная терапия, бариатрическая хирургия [2].

Согласно клиническому протоколу по диагностике и лечению пациентов с ожирением [2], **коррекция питания** заключается в формировании регулярного, дробного, сбалансированного

Таблица 2. Дифференцированный подход к ведению пациентов с избыточной массой тела, и ожирением различной степени тяжести [7]

ИМТ кг/м ²	Объем талии			Коморбидные состояния есть
	М: менее 94 см Ж: менее 80 см	М: 94–102 см Ж: 80–88 см	М: более 102 см Ж: более 88 см	
Избыточная 25–29,9	1	2	2	3
Ожирение I 30–34,9	2	2	2	3
Ожирение II 35–39,9	3	3	3	4
Ожирение III 40 и более	4	4	4	4

Примечание: М – мужчины, Ж – женщины; 1 – изменение образа жизни, общие советы по снижению массы тела; 2 – диета и физическая активность; 3 – диета и физическая активность, назначение лекарств; 4 – диета и физическая активность, назначение лекарств, хирургическое лечение.

по пищевым ингредиентам рациона, гипокалорийного – на этапе снижения массы тела, эукалорийного – на этапе поддержания достигнутой массы тела; уменьшении общей калорийности рациона за счет насыщенных жиров (менее 10 %) и быстроусвояемых углеводов (менее 5–10 %); жиры – менее 30 %, трансжиры – менее 1 % от общей калорийности; уменьшение размера порций; увеличении потребления продуктов растительного происхождения и обеспечение потребления клетчатки в пределах не менее 25 г/сут.; ограничение потребления соли (менее 5 г). Рекомендовано соблюдение циркадных ритмов приема пищи: завтрак, обед, ужин, возможно – два небольших перекуса между ними; соблюдение питьевого режима; исключение или ограничение до безопасного уровня употребления алкоголя; резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

К нехирургическим мероприятиям по снижению веса необходимо отнести не только диету, но и **применение лекарственных препаратов**. Медикаментозное лечение показано, согласно белорусским рекомендациям [2] при ИМТ > 30 кг/м кв или при ИМТ > 27 кг/м кв при наличии факторов риска и/или ассоциированных заболеваний, при не достижении клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов лечения и/или на этапе удержания достигнутого результата. Лекарственные препараты, рекомендуемые с этой целью: 1) *орлистат* – ингибитор желудочно-кишечной липазы, оказывающий терапевтический эффект за счет снижения всасывания жиров в желудочно-кишечном тракте, не обладая системными эффектами; 2) *лираглутид* – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 регулирует аппетит, ослабляя чувство голода и повышая чувство насыщения. Основное действие – антигипергликемическое; 3) *семаглутид* снижает общую массу тела и массу жировой ткани, уменьшая потребление энергии, в связи со снижением аппетита.

Следует подчеркнуть, что лечение сопутствующих заболеваний может оказывать дополнительные антиаритмические эффекты [6]. Диабета – 1) *метформин*; 2) ингибиторы фермента дипептидилпептидазы-4 (DPP-4): *линаглиптин*; 3) ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2): *далаглифлозин*, *эмпаглифлозин*. Гипертонии – блокаторы

ренин-ангиотензиновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, а также бета-блокаторы. Синдрома обструктивного апноэ во сне – вспомогательная вентиляция легких постоянным положительным давлением во время ночного сна (CPAP-терапия, СИПАП-терапия) [6].

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества 2023 года применение *далаглифлозина* и *эмпаглифлозина* снижает риск сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения сердечной недостаточности у пациентов со сниженной, умеренно сниженной или сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

Адекватная физическая нагрузка определяется индивидуально в зависимости от степени ожирения, сопутствующей патологии и тренированности пациента под контролем частоты сердечных сокращений и артериального давления. В перечень мероприятий медицинской реабилитации включены 3 основных пункта: 1) медицинский аспект реабилитации, заключающийся в назначении всем пациентам базисной терапии согласно клиническому диагнозу с учетом фоновых и сопутствующих заболеваний, а также осложнений; 2) психологический аспект реабилитации, включающий этап седативно-мобилизующий и этап активной психосоматической реабилитации; 3) физический аспект реабилитации. Эта очередность крайне необходима, и она позволяет избежать неудач в ходе программы реабилитации, создает должную мотивацию пациентов на реабилитацию, поскольку даже убедительной беседы со стороны врача порой бывает достаточно для выполнения всех рекомендаций команды специалистов, работающих с пациентом.

Сложность в подборе программы кардиологической реабилитации у пациентов с мерцательной аритмией заключается в необходимости проведения спирозрометрии для определения толерантности к физической нагрузке до начала тренировок [3]. Однако, доступность данного обследования ограничена. Низкая обученность пациентов создает определенные риски при контроле пульса и артериального давления в ходе тренировки. Многие пациенты с трудом находят пульс на лучевой артерии при изменении характеристик пульсовой волны, особенно при избыточной массе тела. Отмечается невозможность использования пульсоксиметра

для контроля ЧСС при аритмии. Требуется соблюдение регулярности использования лекарственных препаратов (антикоагулянтов, препаратов, контролируемых артериальное давление и число сердечных сокращений). Имеется проблема с отсутствием дистанционного контроля сохранения ритма.

Зачастую ожирение сопряжено с синдромом гиповентиляции легких в связи с высоким стоянием диафрагмы из-за повышенного внутрибрюшного давления и развития гипоксического состояния, невозможностью адекватно отдохнуть в ночное время (обструктивное сплит апноэ) и увеличивать физические нагрузки. В этом замкнутом круге пациенты все больше снижают подвижность, что увеличивает и так высокий риск тромбоэмболических осложнений.

Одним из результатов нашего исследования является выявление низкой приверженности (отсутствия должного понимания пациентов) к применению антикоагулянтов. Согласно нашим данным в общей группе у 9 (14,5 %) пациентов нарушение ритма возникло впервые и ранее они не принимали антикоагулянты, у 2 отсутствовали данные об амбулаторном лечении. Среди оставшихся пациентов ($n = 51$) только 22 (43 %) осуществляли прием пероральных антикоагулянтов правильно (ривароксабан, дабигатран, варфарин), у 3 (6 %) были ошибки в приеме (непостоянный прием или несоответствие дозировки скорости клубочковой фильтрации почек). Однако, 26 человек (51 %) вообще не принимали антикоагулянты, несмотря на наличие показаний к приему согласно шкале CHA(2)DS(2)-VASc. При этом в анамнезе у 2, из не принимавших терапию пациентов, была отмечена тромбоэмболия легочной артерии, а у 6 – острое нарушение мозгового кровообращения. В этих случаях присутствовала замена антикоагулянта на антиагрегантное средство, чаще всего на кишечнорастворимую форму ацетилсалициловой кислоты.

Рекомендации по физической реабилитации у пациентов с ФП. В одной из работ авторами выделяются пять важных её элементов FITTT [10]:

- частота (Frequency): ≥ 3 дня /неделя;
- интенсивность (Intensity): умеренная (частота сердечных сокращений 90–115 ударов/мин, 64–76 % от пикового потребления кислорода);
- время (Time): ≥ 60 мин/сеанс;

- тип (Type): действия, которые используют большие мышечные группы (например, ходьба, езда на велосипеде);

- Разговор (Talk Test): для определения интенсивности тренировки у пациентов с ФП – тренировка средней интенсивности соответствует 64–76 % от пикового потребления кислорода и позволяет поддерживать простой разговор, беседу во время упражнений.

Упражнения в средней интенсивности дают большую пользу для здоровья. Бег трусцой при ФП чаще противопоказан, особое внимание уделяется ходьбе в определенном темпе с постепенным наращиванием нагрузки: темп – расстояние – длительность по времени.

После катетерной РЧА пациентов с ФП позитивный эффект от программ кардиореабилитации, в основе которых положены аэробные физические тренировки умеренной интенсивности, отражается в повышении переносимости физических нагрузок, улучшении параметров кардиальной функции, корректировке атеротромбогенных факторов и уменьшении вероятности возврата аритмий, включая ФП [1].

Бариатрическая операция – хирургическое вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта с целью снижения массы тела у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 35 кг/м² кв при наличии осложнений, связанных с ожирением: сахарный диабет 2 типа, синдром апноэ во сне, артериальная гипертензия, синдром поликистозных яичников, бронхиальная астма, остеоартрит с выраженными функциональными нарушениями; или ожирение с ИМТ > 40 кг/м² вне зависимости от наличия осложнений). Существует множество различных хирургических процедур с различными вариациями. Операции можно разделить на 2 основных типа: мальабсорбтивные (обход участков желудочно-кишечного тракта для ограничения всасывания пищи) и рестриктивные (уменьшение размера желудка, чтобы пациент чувствовал себя сытым меньшим количеством пищи). Все вмешательства могут быть выполнены как открытой операцией, так и лапароскопически. Врач-хирург определяет методику бариатрической операции вместе с пациентом: бандажирование желудка, вертикальная (рукавная) гастропластика, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, гастропликация, регулируемое бандажирование желудка, установление внутривентрикулярного баллона и другие [2].

В последние годы подчеркивается, что мерцательная аритмия является прогрессирующим заболеванием. Устойчивое ожирение связано с прогрессированием ФП от пароксизмальной формы к персистирующей и далее постоянной ФП. Однако, снижение массы тела и контроль факторов риска могут обратить вспять естественное прогрессирование ФП, в результате чего у пациентов с персистирующей ФП часто происходит переход либо к пароксизмальной ФП, либо к отсутствию пароксизмов ФП [8].

Выводы

ФП часто сочетается с различной сопутствующей патологией, утяжеляющей состояние пациента. Существует четкая взаимосвязь между ФП и избыточной массой тела, что требует комплексного подхода к лечению, реабилитации и профилактике пациентов с привлечением специалистов разных специальностей, учета всех сопутствующих заболеваний. Необходимо дальнейшее развитие реабилитационных программ с тестированием эффективности и безопасностью физических упражнений с возможностью обучения пациентов. Требуется своевременное лечение сопутствующего ожирения, согласно современным программам лечения.

Литература

1. Клиническая эффективность персонализированной программы физических тренировок в реабилитации пациентов с фибрилляцией предсердий после операции радиочастотной абляции [Электронный ресурс] / М. Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – № 27(7). – С. 5098. – Режим доступа: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5098>. – Дата доступа: 30.01.2024.

2. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с ожирением (взрослое население)» Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 21.06.2021 № 85 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/5KP_Diagnostika_i_lechenie_pacientov_s_ozhireniem_vzr_nas_post_MZ_21062021_85.pdf. – Дата доступа: 30.01.2024.

3. Суджаева, О. А., Суджаева С. Г., Губич Т. С., Казаева Н. А. Практические приемы кардиологической реабилитации на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума. – Минск: Тирас-Н, 2016. – 214 с.

4. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias / Kiran Haresh Kumar Patel / Am J Physiol Heart Circ Physiol [Electronic resource]. – 2022. – Vol. 322(2). – P. H129–H144. – doi: 10.1152/ajpheart.00565.2021. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890279>. – Date of access: 30.01.2024.

5. Extreme Obesity is Associated with Low Success Rate of Atrial Fibrillation Catheter Ablation / T. Okabe [et al.] //

J. Atr. Fibrillation [Electronic resource]. – 2020. – № 12. – P. 2242. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533126>. – Date of access: 30.01.2024.

6. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias [Electronic resource] / K. H. K. Patel [et al.] // BMJMED. – 2022. – № 1. – P. e000308. – doi: 10.1136/bmjmed-2022-000308. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936556>. – Date of access: 30.01.2024.

7. Obesity. Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. Partial update of CG43. Methods, evidence and recommendations. November 2014 National Clinical Guideline Centre [Electronic resource]. – 2014. – 154 p. – Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>. – Date of access: 30.01.2024.

8. PREVENTion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study / Melissa E. Middeldorp, Rajeev K. Pathak ets // Europace [Electronic resource]. – 2018. – Vol. 20. – P. 1929–1935. – doi: 10.1093/europace/euy117. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912366>. – Date of access: 30.01.2024.

9. P Wave Indices, Obesity, and the Metabolic Syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study Jared W. Magnani, Obesity (Silver Spring) [Electronic resource]. – 2012. – Vol. 20(3). – P. 666–672. – doi: 10.1038/oby.2011.53. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696958>. – Date of access: 30.01.2024.

10. Reed, J. L., Birnie D. H., Pipe A. L. Five things to know about exercise training in patients with paroxysmal, persistent or permanent atrial fibrillation. Can Med Assoc J. [Electronic resource]. – 2014. – Vol. 186. – P. E558. [PubMed: 25002561]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394874>. – Date of access: 30.01.2024.

References

1. Klinicheskaya effektivnost' personalizirovannoy programmy fizicheskikh trenirovok v reabilitatsii patsiyentov s fibrillyatsiyey predserdiy posle operatsii radiochastotnoy ablatsii / M. G. Bubnova [et al.] // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Electronic resource]. – 2022. – Vol. 27(7). – P. 5098. – Mode of access: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5098>. – Date of access: 30.01.2024.

2. Klinicheskiiy protokol "Diagnostika i lecheniye patsiyentov s ozhireniyem (vzrosloye naseleniye)" Postanovleniye Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus' 21.06.2021 № 85 [Electronic resource]. – Mode of access: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/5KP_Diagnostika_i_lecheniye_patsiyentov_s_ozhireniyem_vzr_nas_post_MZ_21062021_85.pdf. – Date of access: 30.01.2024.

3. Sudzhayeva, O. A., Sudzhayeva S. G., Gubich T. S., Kazayeva N. A. Prakticheskiye priemy kardiologicheskoy reabilitatsii na raznykh stadiyakh serdechno-sosudistogo kontinuumu. – Minsk: Tiras-N, 2016. – 214 s.

4. Epicardial adipose tissue as a mediator of cardiac arrhythmias / Kiran Haresh Kumar Patel // Am J Physiol Heart Circ Physiol [Electronic resource]. – 2022. – Vol. 322(2). – P. H129–H144. – doi: 10.1152/ajpheart.00565.2021. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890279>. – Date of access: 30.01.2024.

5. Extreme Obesity is Associated with Low Success Rate of Atrial Fibrillation Catheter Ablation / T. Okabe [et al.] //

J. Atr. Fibrillation [Electronic resource]. – 2020. – № 12. – P. 2242. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533126>. – Date of access: 30.01.2024.

6. Obesity as a risk factor for cardiac arrhythmias / K. H. K. Patel [et al.] //BMJMED [Electronic resource]. – 2022. – № 1. – P. e000308. doi:10.1136/bmjmed-2022-000308. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36936556>. – Date of access: 30.01.2024.

7. Obesity. Identification, assessment and management of overweight and obesity in children, young people and adults. Partial update of CG43. Methods, evidence and recommendations. November 2014 National Clinical Guideline Centre [Electronic resource]. – 2014. – 154 p. – Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>. – Date of access: 30.01.2024.

8. PREVEntion and regReSsive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: the REVERSE-AF study / Melissa E. Middeldorp, Rajeev K. Pathak, ets // Europace [Electronic resource]. – 2018. – Vol. 20. –

P. 1929–1935. doi:10.1093/europace/euy117. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912366>. – Date of access: 30.01.2024.

9. P Wave Indices, Obesity, and the Metabolic Syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study Jared W. Magnani, Obesity (Silver Spring) [Electronic resource]. – 2012. – Vol. 20(3). – P. 666–672. – doi:10.1038/oby.2011.53. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696958>. – Date of access: 30.01.2024.

10. Reed, J. L., Birnie D. H., Pipe A. L. Five things to know about exercise training in patients with paroxysmal, persistent or permanent atrial fibrillation // Can Med Assoc J. [Electronic resource]. – 2014. – Vol. 186. – P. E558. [PubMed: 25002561]. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6394874>. – Date of access: 30.01.2024.

Поступила 02.02.2024 г.

Е. В. Никитина¹, Г. В. Илюкевич²

РАННЯЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ И РЕСПИРАТОРНЫЙ СТАТУС У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»¹,

Институт повышения квалификации и переподготовки
кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный
медицинский университет»²

Применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) в комплексной интенсивной терапии острого тяжелого панкреатита (ОТП) по внепочечным показаниям имеет важное значение для защиты органов-мишеней, однако на данный момент отсутствуют единые подходы к ее проведению.

Цель: изучить влияние комплексной интенсивной терапии с ранним включением в нее ЗПТ на показатели респираторного статуса у пациентов с ОТП.

Материалы и методы. У 72 пациентов с ОТП, разделенных на 2 группы в зависимости от факта проведения ранней ЗПТ (со вторых суток госпитализации), проанализированы показатели респираторного статуса.

Результаты. Проведение комплексной интенсивной терапии с включением ранней ЗПТ у пациентов с ОТП нормализовало показатели газового состава артериальной крови, проявившиеся увеличением респираторного индекса, pO_2 , снижением уровня лактата, увеличением респираторного комплайенса. Более того, к внепочечным показаниям для включения в комплексную интенсивную терапию ранней ЗПТ у пациентов с ОТП можно отнести следующие: низкие показатели респираторного индекса (≤ 177 мм рт. ст.), респираторного комплайенса (≤ 33 мл/см вод. ст.), pO_2 (≤ 85 мм рт. ст.) и гиперлактатемию ($\geq 2,5$ ммоль/л).

Выводы. Первый опыт проведения комплексной интенсивной терапии с включением ранней (со вторых суток госпитализации) ЗПТ показал ее положительное влияние на показатели респираторного статуса у пациентов с ОТП со снижением летальности с 52 % до 35 %.

Ключевые слова: острый тяжелый панкреатит, заместительная почечная терапия, респираторный индекс, pO_2 , респираторный комплайнс, лактат.

K. V. Nikitina, G. V. Ilukevich

EARLY RENAL REPLACEMENT THERAPY AND RESPIRATORY STATUS IN PATIENTS WITH ACUTE SEVERE PANCREATITIS

The use of renal replacement therapy (RRT) in the complex intensive care of acute severe pancreatitis (ASP) for extrarenal indications is important for the protection of target organs, but at the moment there are no unified approaches to its implementation.

Objectives: to study the effect of complex intensive therapy with early inclusion of RRT on respiratory status indicators in patients with ASP.

Methods. Respiratory status indicators were analyzed in 72 patients with ASP, divided into 2 groups depending on the fact of early RRT (from the second day of hospitalization).

Results. Conducting complex intensive therapy with the inclusion of early RRT in patients with ASP normalized the parameters of the gas composition of arterial blood,

manifested by an increase in the respiratory index, pO_2 , a decrease in lactate levels, and an increase in respiratory compliance. Moreover, extrarenal indications for inclusion in complex intensive therapy of early RRT in patients with ASP include the following: low respiratory index (≤ 177 mmHg), respiratory compliance (≤ 33 ml/cm H_2O), pO_2 (≤ 85 mmHg) and hyperlactatemia (≥ 2.5 mmol/l).

Conclusion. The first experience of complex intensive care with the inclusion of early (from the second day of hospitalization) RRT showed its positive effect on respiratory status in patients with ASP with a decrease in mortality from 52 % to 35 %.

Key words: acute severe pancreatitis, renal replacement therapy, respiratory index, pO_2 , respiratory compliance, lactate.

Несмотря на регулярное обновление клинических протоколов лечения пациентов с острым тяжелым панкреатитом (ОТП), основанных на результатах многоцентровых исследований с высоким уровнем доказательности и их применением в клинической практике, уровень летальности у данной категории пациентов остается достаточно высоким, что связано с развитием в раннюю фазу заболевания более чем в 30 % случаев полиорганной недостаточности [4, 5, 8]. В основе одной из составляющих патогенеза ее развития при остром панкреатите лежит повреждение ацинарных клеток активированными панкреатическими ферментами, вследствие чего увеличивается синтез целого ряда цитокинов, биогенных аминов, молекул адгезии, белков острой фазы, фактора активации тромбоцитов и брадикининов. В поджелудочной железе развивается локальный воспалительный процесс, нарушается микроциркуляция кишечника с развитием воспаления и пареза, способствующие нарушению барьерной функции кишечника и транслокации, что в сочетании с гиповолемией и системной эндогенной интоксикацией приводят к развитию в первые 24–72 часа заболевания «ферментативного шока» бактериальной микрофлоры [3, 7, 9].

До 60 % всех случаев смерти пациентов с ОТП в раннюю фазу заболевания связывают с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) как результат непрямого легочного повреждения с вовлечением эндотелия легочных капилляров и альвеоло-капиллярной мембраны. Чаще всего именно ОРДС является одной из наиболее ранних органических дисфункций, возникающих у пациентов с ОТП во время «ферментативного шока» [1, 6].

В этой связи раннее применение различных методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) должно носить упреждающий характер на развитие патологических изменений в органах-мишенях, тем самым своевременно

устраняя агрессию различных эндотоксинов в аномально высоких концентрациях. К тому же, это известный факт, что проведение ЗПТ позволяет скорректировать электролитный состав и контролировать волемический статус при различных заболеваниях. В тоже самое время применение ЗПТ по так называемым «внепочечным показаниям» в комплексной интенсивной терапии ряда критических состояний, в том числе и ОТП, изучены недостаточно [2].

Цель: изучить влияние комплексной интенсивной терапии с ранним включением в нее ЗПТ на показатели респираторного статуса у пациентов с ОТП.

Материалы и методы

В исследовании участвовало 72 (54 мужчины и 18 женщин) пациента с ОТП (медиана возраста 41(35;56) год), госпитализированных в отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР) УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и УЗ «Витебская областная клиническая больница» на 1–2 сутки от начала заболевания. Группу исключения составили пациенты с хроническим панкреатитом и с сопутствующей патологией дыхательной и мочевыделительной систем. Исследование проводилось с письменного согласия пациентов или их родственников и одобрено Этическими комитетами ИПКиПК БГМУ и ВГМУ.

Тяжесть течения острого панкреатита оценивалась с применением международных интегральных шкал Ranson, Imre, Balthazar, APACHE II, SAPS, SOFA, Marshall, MODS, ASA, AAA и на момент госпитализации в ОАиР составила: Ranson – 5 (5;6), Imre – 4 (3;4), Balthazar – 10 (9;10), APACHE II – 11(9;12), SAPS – 7(6;9), SOFA – 7 (3;8), Marshall – 4 (3;4), MODS – 4 (3;4) баллов.

Все пациенты получали комплексную интенсивную терапию согласно действующим в настоящее время клиническим протоколам. В зависимости от включения в комплексное лечение

ранней ЗПТ (на вторые сутки госпитализации) в виде гемодиализации аппаратами «MultiFiltrate» (Fresenius, Германия) и «PrismaFlex» (Baxter, Швеция) все пациенты были разделены на две клинические группы:

1 группа ($n = 20$, 14 мужчин и 6 женщин, медиана возраста составила 42 (32;63) года) – пациенты, которым проводилась комплексная интенсивная терапия с ранним включением ЗПТ. Тяжесть состояния на момент госпитализации составила согласно шкалам Ranson – 5 (5;6), Imre – 4 (2;4), Balthazar – 10 (9;10), APACHE II – 10 (9;12), SAPS – 7 (6;8), SOFA – 7 (4;8), Marshall – 4 (3;4), MODS – 4 (3;4) баллов.

2 группа ($n = 52$, 40 мужчин и 12 женщин, медиана возраста составила 41(35;56) год) – пациенты, которым проводилась интенсивная терапия без включения ЗПТ. Тяжесть состояния на момент госпитализации составила согласно шкалам Ranson – 5(5;6), Imre – 4(3;4), Balthazar – 10(9;10), APACHE II – 11(9;11), SAPS – 8(6;9), SOFA – 7(3;7), Marshall – 4(3;4), MODS – 4(3;4) баллов.

Сравниваемые группы репрезентативны по возрасту, полу и тяжести состояния.

Исследование проводилось в 7 этапов: при поступлении в ОАиР, на 2, 3, 5, 7, 10 и 14 сутки. В каждой группе пациентов, дополнительно к общеклиническим обследованиям, был выполнен анализ почасового диуреза, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Chronic Kidney Disease and Epidemiology (CKD-EPI). На каждом этапе у всех пациентов фиксировали динамику показателей газов артериальной крови (pCO_2 , pO_2 , сатурацию (sO_2), респираторный индекс (pO_2/FiO_2), лактат) с помощью газоанализатора ABL 800 FLEX RADIOMETR (Дания) и респираторный комплайнс. При поступлении и по показаниям в дальнейшем выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Проанализирована необходимость и продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В 1 группе пациентов нами были проанализированы также сроки и показания для начала проведения ЗПТ, в обеих группах проведен анализ летальности.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием непараметрических методов статистического анализа, включая такие критерии как Манна-Уитни, Вилкоксона и коэффициент корреляции Спирмена, с применением электронных пакетов анализа «Excel 7» и «STATISTICA 10.0».

Результаты

У пациентов 1 группы показанием для ЗПТ послужила развивающаяся уже в первые сутки почечная дисфункция, свидетельством которой явились олигурия (почасовой диурез 0,7 (0,64; 0,82) мл/кг/ч) и низкая СКФ 42 (23;80) мл/мин/1,73 м². Начиная со вторых суток, несмотря на проводимую терапию, динамика данных показателей отрицательная (снизились почасовой диурез до 0,57 (0,48;0,7) мл/кг/ч, СКФ – до 32 (19;75) мл/мин/1,73м² ($p = 0,035$)), что и послужило поводом для начала проведения ЗПТ со вторых суток госпитализации. К этому времени целому ряду пациентов обеих групп в связи с нарастанием явлений острой дыхательной недостаточности потребовалась респираторная поддержка вплоть до проведения ИВЛ: в 1-й группе – 19 (95 %) пациентам, во 2-й группе – 26 (50 %) пациентам. У всех у них на рентгенограммах органов грудной клетки имелась легочная инфильтрация. Продолжительность ИВЛ в 1 группе составила 9 (7;17) суток, во 2 группе – 10 (6;18) суток. Вентиляция проводилась в режимах PSIMV и VIPAP с жесткими параметрами, но у пациентов 1-й группы после подключения сеансов ЗПТ к 7 суткам необходимость в применении жестких параметров вентиляции отпала. 5 (9,6 %) пациентам 2 группы потребовалось дополнительно проведение раскрытия легких в виде рекрутмент-маневра и инверсии вдоха к выдоху, в то время как у пациентов 1-й группы показаний для проведения маневра раскрытия легких не было. Изучаемые показатели позволили выявить корреляцию между длительностью проведения ИВЛ и включением в комплексную терапию сеансов ЗПТ ($r = 0,73$; $p = 0,0012$).

Анализ показателей кислородного статуса имел ряд закономерностей.

При поступлении в ОАиР показатели pO_2 в артериальной крови были низкими у всех пациентов, однако на фоне проводимой респираторной поддержки данный показатель увеличился в обеих группах (табл. 1).

Более высокими темпами шло нарастание уровня pO_2 в артериальной крови у пациентов 1 группы уже начиная с 3 суток госпитализации ($p = 0,01$), через сутки после начала проведения ЗПТ. На фоне проведения ЗПТ в данной группе пациентов удалось стабилизировать и добиться дальнейшего увеличения величины pO_2 к 10–14 суткам госпитализации. В результате уровень pO_2 к 14 суткам у пациентов 1 группы

Таблица 1. Динамика показателей рО₂ в артериальной крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне проведения ЗПТ, мм рт. ст.

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p
1 этап	80,2(60,0;99,6)	81,0(64,4;90,8)	>0,05
2 этап	85,3(66,6;107,0)	85,9(67,0;116,0)*	>0,05
3 этап	104,0(65,6;131,0)*	82,0(68,4;106,0)*	>0,05
4 этап	100,0(80,0;104,0)	80,9(66,6;102,0)	>0,05
5 этап	100,0(80,0;120,0)	83,4(65,5;116,0)	>0,05
6 этап	115,0(100,0;130,0)**°ψ	90,0(62,8;126,0)*	>0,05
7 этап	122,5(94,65;141,5)**°ψ	92,1(70,0;106,0)	0,016

Примечание: * – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом (p < 0,036);

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом (p < 0,016);

° – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом (p < 0,0028);

ψ – достоверные изменения показателя по сравнению с 5 этапом (p < 0,02).

значительно превосходил аналогичный показатель у пациентов во 2 группе (p = 0,016). В дальнейшем, несмотря на рост уровня рО₂ у пациентов 2 группы к 14 суткам госпитализации, данный показатель все равно оставался значительно ниже нормальных величин.

Уровень sO₂ в артериальной крови у пациентов обеих групп был в пределах нормы, без статистически значимых различий. На фоне проводимой терапии у пациентов в обеих группах был отмечен рост данного показателя: в 1-й группе – от 98 (97;100) % до 100 (98;100) % (p = 0,04), во 2-й группе – от 97 (95;100) % до 99 (97;100) % (p = 0,025).

Уровень рСО₂ в артериальной крови у пациентов обеих групп при госпитализации в ОАиР был низким (в 1 группе 28,6 (20,5;33,10) мм рт. ст., во второй – 30,4 (27,3;36,3) мм рт. ст.), что связано с выраженной гипервентиляцией у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита в ответ на развивающуюся гипоксию и болевой синдром (рис. 1).

На фоне проводимой комплексной терапии с ранним включением ЗПТ у пациентов 1 группы нам удалось скорректировать показатель рСО₂ уже к 5 суткам, который составил 38,9(34,7; 48,8) мм рт. ст. (p = 0,005), оставаясь в дальнейшем в пределах нормы и в динамике достиг к 14 суткам уровня 41,5 (33,3;53,5) мм рт. ст. Во 2 группе у пациентов к 5 суткам хоть и имело место увеличение величины рСО₂ 33,3(30,6; 37,1) мм рт. ст. (p = 0,01), однако она существенно уступала аналогичному показателю в 1 группе (p = 0,041). В дальнейшем у пациентов 2 группы уровень рСО₂ не изменился, оставаясь на всех этапах ниже нормы, достигнув к 14 суткам лишь 33,4 (29,8;38,6) мм рт. ст.

Респираторный индекс у пациентов обеих групп на момент госпитализации был низким, свидетельствуя о наличии рано развивающегося ОРДС (табл. 2).

В дальнейшем на фоне проводимой респираторной поддержки у пациентов обеих групп респираторный индекс увеличивался (p < 0,05).

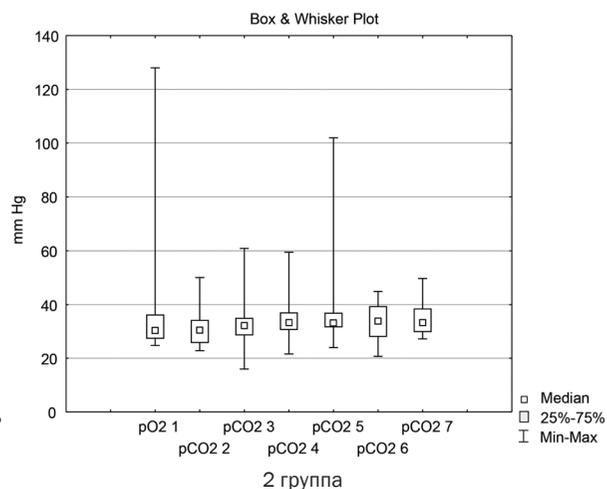
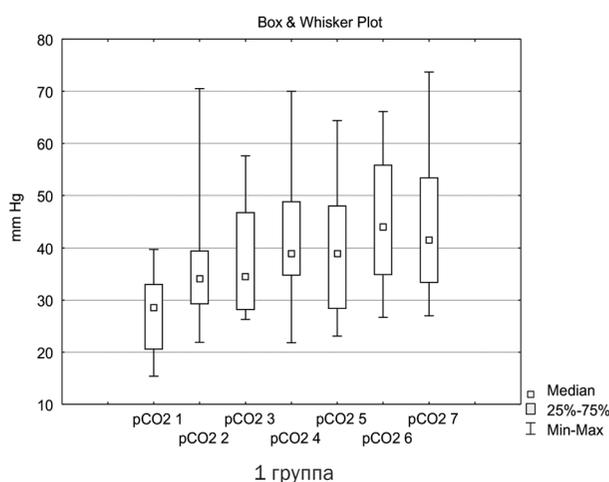


Рисунок 1. Динамика уровня рСО₂ в артериальной крови у пациентов с тяжелым острым панкреатитом на фоне проведения ЗПТ, мм рт. ст.

Таблица 2. Динамика показателей респираторного индекса у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне проведения ЗПТ, мм рт. ст.

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p
1 этап	150,5(125,0;193,0)	195,0(142,5;250,0)	>0,05
2 этап	177,0(146,0;226,0)*	200,0(200,0;288,5)	0,023
3 этап	256,0(166,0;350,0)*•	233,0(181,0;319,0)	>0,05
4 этап	249,5(183,0;308,0)*•	257,0(149,0;322,0)	>0,05
5 этап	292,0(218,0;339,0)*•	227,0(164,0;306,0)	>0,05
6 этап	322,0(263,0;369,0)*•ψα	226,0(154,0;314,0)	0,04
7 этап	350,0(300,0;400,0)*•°ψα£	267,5(100,0;358,0)	>0,05

Примечание: * – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом ($p < 0,022$);

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом ($p < 0,02$);

° – достоверные изменения показателя по сравнению с 3 этапом ($p \leq 0,04$);

ψ – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом ($p < 0,01$);

α – достоверные изменения показателя по сравнению с 5 этапом ($p < 0,01$);

£ – достоверные изменения показателя по сравнению с 6 этапом ($p = 0,031$).

При этом в 1 группе пациентов на фоне проведения сеансов ЗПТ на всех этапах исследования зафиксирован значительный рост респираторного индекса на каждом этапе ($p < 0,05$). В результате чего, исходно более низкий респираторный индекс в 1 группе (150,5(125,0; 193,0) мм рт. ст.) на 2 и 10-е сутки госпитализации значительно превосходил аналогичный

показатель у пациентов во 2 группе, достигнув к 14 суткам 350,0 (300,0;400,0) мм рт. ст.

Респираторный комплайнс в обеих группах на момент поступления был низким, причем у пациентов 1 группы он был ниже, чем у пациентов 2 группы ($p < 0,01$) (табл. 3).

В дальнейшем в обеих группах нами отмечен рост показателей респираторного комп-

Таблица 3. Динамика величины респираторного комплайенса у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне проведения ЗПТ, мл/см вод. ст.

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p
1 этап	34,5(30;37)	46,5(42;50)°	0,008
2 этап	33(28;36)	43(40;46)* °	0,008
3 этап	37,5(32;39)	42,5(38;46)* °	0,033
4 этап	40,5(37;42)	40,5(38;42)°	>0,05
5 этап	44(44;46)•	42,5(40;50)°	>0,05
6 этап	52(51;52)	47(44;50)°	>0,05
7 этап	62,5(47,5;68,5)	56(54;60)	>0,05

Примечание: * – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом ($p < 0,016$);

° – достоверные изменения показателя по сравнению с 7 этапом ($p < 0,021$);

• – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом ($p = 0,043$).

Таблица 4. Динамика уровня лактата в артериальной крови у пациентов с острым тяжелым панкреатитом на фоне проведения ЗПТ, ммоль/л

Этапы исследования	1 группа	2 группа	p
1 этап	3,10(1,80;4,50)	3,0(2,0;5,0)	>0,05
2 этап	2,50(1,70;3,60)*	2,70(1,40;4,30)*	>0,05
3 этап	1,80(1,30;2,60)*•	2,0(1,0;3,50)*•	>0,05
4 этап	2,0(1,20;2,40)*	1,90(1,0;3,50)*•	>0,05
5 этап	1,50(1,20;2,20)*	2,0(1,0;3,0)*•°ψ	>0,05
6 этап	1,20(0,80;1,50)*•°ψα	1,80(1,0;3,0)*•°ψ	>0,05
7 этап	0,95(0,55;1,40)*•ψ	1,70(1,0;3,0)*•ψ	0,036

Примечание: * – достоверные изменения показателя по сравнению с 1 этапом ($p < 0,024$);

• – достоверные изменения показателя по сравнению со 2 этапом ($p < 0,03$);

° – достоверные изменения показателя по сравнению с 3 этапом ($p < 0,05$);

ψ – достоверные изменения показателя по сравнению с 4 этапом ($p < 0,033$);

α – достоверные изменения показателя по сравнению с 5 этапом ($p = 0,017$).

лайнса ($p < 0,05$), достигнув к 14 суткам интенсивной терапии нормальной величины. Однако, исходно более низкие показатели комплайнса в 1 группе пациентов на фоне проводимой ЗПТ смогли сравняться с показателями во 2 группе пациентов только к 5 суткам, а к 14 суткам превысить аналогичный показатель во 2 группе пациентов.

Анализ лактата в артериальной крови показал достаточно высокий его уровень у пациентов обеих групп уже на момент госпитализации, свидетельствующий о наличии тканевой гипоперфузии у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита (табл. 4).

В дальнейшем отмечено снижение уровня лактата в обеих группах ($p < 0,05$), однако следует отметить значительное снижение данного показателя у пациентов 1-й группы на фоне проведения комплексной интенсивной терапии с включением ЗПТ, в результате чего к 14 суткам проводимой интенсивной терапии он оказался значительно ниже аналогичного показателя у пациентов 2-й группы ($p = 0,036$).

Летальность в 1 группе составила 35 % (7 случаев), во 2 группе – 52 % (27 пациентов).

Обсуждение

У пациентов с тяжелым течением острого панкреатита уже на момент госпитализации в ОАиР были отмечены грубые нарушения респираторного статуса, свидетельствующие о развитии ОРДС (подтверждено наличием различной степени тяжести легочной инфильтрации на рентгенографии органов грудной клетки) и тканевой гипоперфузии. Нами выявлены низкие показатели pO_2 , pCO_2 , респираторного индекса, комплайнса и высокий уровень лактата. На фоне проведения комплексной интенсивной терапии, включающей респираторную поддержку в виде ИВЛ и сеансы ЗПТ на 2 сутки лечения, показатели pO_2 , pCO_2 , респираторного индекса и лактата, респираторного комплайнса были скорректированы, в то время как у пациентов 2-й группы, которым проводилась только комплексная интенсивная терапия, нормализация этих показателей произошла значительно позднее и в меньшей степени. Добавление со 2 суток ЗПТ у пациентов 1-й группы позволило существенно увеличить анализируемые показатели респираторного статуса, снизить гиперлактатемию, при этом данная категория пациентов не нуждалась в применении жестких режимов вентиляции и маневров раскрытия легких.

Эффективное восстановление респираторного статуса, а также уход от необходимости применения реkrутирующих маневров и жестких режимов вентиляции объясняются возможностью ЗПТ своевременно элиминировать из системного кровотока повреждающие легкие факторы эндогенной интоксикации, набор которых требует дальнейшего изучения. Первый опыт применения в комплексной интенсивной терапии ранней ЗПТ показал положительное влияние такой терапии на показатели респираторного статуса у пациентов с ОТП, что в конечном итоге отразилось на снижении летальности.

Выводы

1. Проведение комплексной интенсивной терапии с включением ранней (со вторых суток госпитализации) заместительной почечной терапии у пациентов с острым тяжелым панкреатитом оказало положительное влияние на респираторный статус, что позволило нормализовать показатели газового состава артериальной крови, проявившиеся увеличением респираторного индекса, pO_2 , снижением уровня лактата, увеличением респираторного комплайнса.

2. К внепочечным показаниям для включения в комплексную интенсивную терапию ранней заместительной почечной терапии у пациентов с острым тяжелым панкреатитом можно отнести: низкие уровни респираторного индекса (≤ 177 мм рт. ст.) респираторного комплайнса (≤ 33 мл/см вод. ст.), pO_2 (≤ 85 мм рт. ст.) и гиперлактатемию ($\geq 2,5$ ммоль/л).

3. Первый опыт проведения комплексной интенсивной терапии с включением ранней (со вторых суток госпитализации) заместительной почечной терапии показал ее положительное влияние на показатели респираторного статуса у пациентов с острым тяжелым панкреатитом со снижением летальности с 52 % до 35 %.

Литература

1. Ибрагимов, С. Х., Ибадов Р. А. Панкреатит-ассоциированное острое повреждение легких // Вестник экстренной медицины. – 2017. – Т. X(2). – С. 120–125.
2. Исмаилов, Е. Л., Ералина С. Н., Текесбаев Б. Б., Абдасулов Р. Б. Методы экстракорпоральной детоксикации в лечении деструктивного панкреатита // Общая реаниматология. – 2015. – Т. 11(3). – С. 65–74. – doi: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74.
3. Масолитин, С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Ким Т. Г., Магомедов М. А., Гришина Л. А., Гельфанд Е. Б., Игнатенко О. В., Быков А. О., Калинин Е. Ю., Яралян А. В. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым острым панкреатитом:

ретроспективное когортное исследование // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2023. – Т. 3. – С. 108–121. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>.

4. Шляхова, М. А., Марийко В. А., Казаков М. С. Анализ современного состояния летальности от острого панкреатита // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26(4). – С. 66–70. – doi: 10.24411/1609-2163-2019-16583.

5. Ali, H., Bolick N. L., Tillmann H. Simple scoring for acute necrotizing pancreatitis: mortality in acute necrotizing pancreatitis during admission (MANP-A) // Annals of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 35(5). – P. 551–556. – doi: 10.20524/aog.2022.0729.

6. Andersson, R., Andersson B., Haraldsen P., Drewsen G., Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterology. – 2004. – Vol. 39(9). – P. 891–894. – doi: 10.1080/00365520410007061.

7. Baron, T. H., DiMaio C. J., Wang A. Y., Morgan K. A. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158(1). – P. 67–75. – doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.

8. Garg, P. K., Singh V. P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156(7). – P. 2008–2023. – doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.0412.

9. Goodchild, G., Chouhan M., Johnson G. J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // Frontline Gastroenterology. – 2019. – Vol. 10(3). – P. 292–299. – doi: 10.1136/flgastro-2018-101102.

References

1. Ibragimov, S. H., Ibadov R. A. Pankreatit-associirovannoe ostroe povrezhdenie legkih // Vestnik ekstremnoj mediciny. – 2017. – Т. X(2). – С. 120–125.

2. Ismailov, E. L., Eralina S. N., Tekesbaev B. B., Abdrasulov R. B. Metody ekstrakorporal'noj detoksikacii v lechenii

destruktivnogo pankreatita // Obshchaya reanimatologiya. – 2015. – Vol. 11(3). – S. 65–74. – doi: 10.15360/1813-9779-2015-3-65-74.

3. Masolitin, S. V., Prochenko D. N., Tyurin I. N., Kim T. G., Magomedov M. A., Grishina L. A., Gel'fand E. B., Ignatenko O. V., Bykov A. O., Kalinin E. Yu., YAralyan A. V. Primenenie kombinirovannoj ekstrakorporal'noj detoksikacii u pacientov s tyazhelym ostrym pankreatitom: retrospektivnoe kogortnoe issledovanie // Vestnik intensivnoj terapii im. A. I. Saltanova. – 2023. – Vol. 3. – S. 108–121. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-108-121>.

4. Shlyahova, M. A., Marijko V. A., Kazakov M. S. Analiz sovremennogo sostoyaniya letal'nosti ot ostrogo pankreatita // Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. – 2019. – Vol. 26(4). – S. 66–70. – doi: 10.24411/1609-2163-2019-16583.

5. Ali, H., Bolick N. L., Tillmann H. Simple scoring for acute necrotizing pancreatitis: mortality in acute necrotizing pancreatitis during admission (MANP-A) // Annals of Gastroenterology. – 2022. – Vol. 35(5). – P. 551–556. – doi: 10.20524/aog.2022.0729.

6. Andersson, R., Andersson B., Haraldsen P., Drewsen G., Eckerwall G. Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterology. – 2004. – Vol. 39(9). – P. 891–894. – doi: 10.1080/00365520410007061.

7. Baron, T. H., DiMaio C. J., Wang A. Y., Morgan K. A. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158(1). – P. 67–75. – doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.

8. Garg, P. K., Singh V. P. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156(7). – P. 2008–2023. – doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.0412.

9. Goodchild, G., Chouhan M., Johnson G. J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // Frontline Gastroenterology. – 2019. – Vol. 10(3). – P. 292–299. – doi: 10.1136/flgastro-2018-101102.

Поступила 09.01.2024 г.

А. В. Никуленков¹, М. В. Ракевич¹, Р. В. Насыр¹,
П. К. Разсамакина¹, Ю. Г. Дегтярев²

АБДОМИНО-СКРОТАЛЬНОЕ ГИДРОЦЕЛЕ: ОПЕРАЦИОННАЯ ТАКТИКА У ДЕТЕЙ

УЗ «Минская областная детская клиническая больница»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

Абдомино-скротальное гидроцеле (гидроцеле *en-bisac*, гантелевидная водянка) — вид изолированного гидроцеле, состоящего из мошоночного и абдоминального компонента, соединенного перешейком в области глубокого пахового кольца. До сих пор данное заболевание считалось казустикой. С 1777 года во всем мире зарегистрировано лишь 579 случаев. В рамках исследования в период с октября 2022 года по октябрь 2023 год данный диагноз выставлен интраоперационно пяти детям. Исследование было проведено в хирургическом детском отделении УЗ «Минской областной детской клинической больницы». В данной статье описан опыт выполнения лапароскопической гидроцелэктомии абдоминального компонента через одно-троакарный доступ в комбинации с лапароскопической внебрюшинной лигатурной герниорафией. В данной статье описаны технология выполнения операции и результаты лечения абдоминоскротального гидроцеле в нашей клинике. По мнению авторов данной работы, предложенная оперативная тактика является перспективной для широкого внедрения в практику.

Ключевые слова: абдоминоскротальное гидроцеле, гидроцеле, киста брюшной полости, лапароскопия.

A. V. Nikulenkov, M. V. Rakevich, R. V. Nasyr,
P. K. Razsamakina, Yu. G. Degtyarev

ABDOMINO-SCROTAL HYDROCELE: OPERATIVE TACTICS IN CHILDREN

Abdominoscrotal hydrocele (*hydrocele en-bisac*, dumbbell-shaped hydrocele) is a type of noncommunicating hydrocele consisting of scrotal and abdominal components connected by an isthmus in the inguinal canal. Until now, this disease has been a casuistry because since 1777 only 579 cases have been recorded in the world. In the surgical children's department of the Minsk Regional Children's Hospital during the period from October 2022 to October 2023 this diagnosis was made intraoperatively to 5 children. The paper presents the experience of using laparoscopic hydrocelectomy of the abdominal component through a single-trocar in combination with laparoscopic extraperitoneal ligature herniorrhaphy. The operation technique and the results of the treatment are described in the article. According to the authors, the given surgical technique has good prospects for wide practical application.

Key words: Abdominoscrotal hydrocele, hydrocele, abdominal cyst, laparoscopy.

Гидроцеле распространенная аномалия у детей, развитие которой связано с незаращением влагалищного отростка брюшины и скоплением в его полости серозной жидкости. В медицинской практике и профессиональ-

ной литературе мы встречаем два классических вида заболевания:

- сообщающееся гидроцеле, когда облитерация влагалищного отростка брюшины отсутствует;

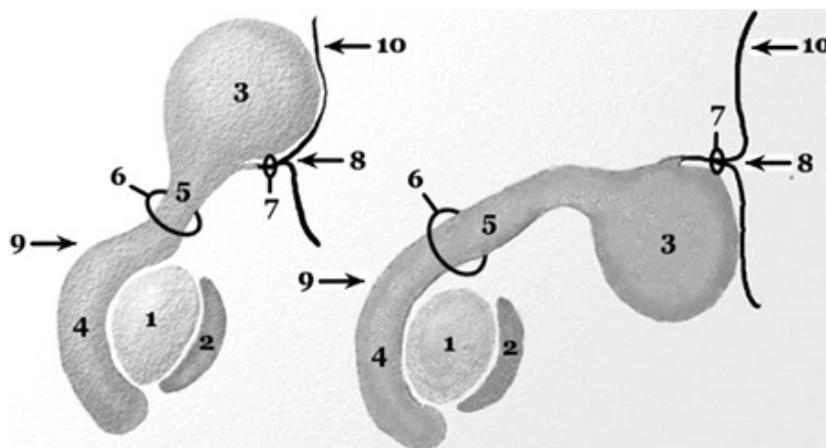


Рисунок 1. Абдомино-скротальное гидроцеле: 1 – яичко, 2 – придаток яичка, 3 – абдоминальный компонент, 4 – мошоночный компонент, 5 – перешеек, 6 – наружное паховое кольцо, 7 – внутреннее паховое кольцо, 8 – облитерированный влагалищный отросток брюшины, 9 – необлитерированный влагалищный отросток брюшины, 10 – брюшина

• изолированное, когда облитерация происходит в его проксимальной части.

Клинически маскировать под собой сообщающуюся гидроцеле может третий вариант патологии – абдомино-скротальное гидроцеле.

Абдомино-скротальное гидроцеле состоит из мошоночного (как и классическое гидроцеле) и абдоминального компонентов. Абдоминальный компонент может располагаться ретроперитонеально или преперитонеально (рис. 1). Кардинальными особенностями данной патологии являются: сообщение между двумя кистами через перешеек, располагающееся в паховом канале и полное отсутствие сообщения с брюшной полостью.

В 2018 году доцентом кафедры урологии и трансплантации почек Асьютского университета, д.м.н. Рабеа Ахмед Гаделькаримом было проведено исследование на основе анализа мировой медицинской литературы по абдоминоскротальному гидроцеле [1]. За период с 1977 г. по 2017 год было зарегистрировано 579 случаев заболевания среди детей и взрослых, что дает основание полагать, что частота встречаемости данной патологии низкая.

Патогенез данного заболевания до сих пор не выявлен. Существует множество гипотез, широкое распространение из которых получили:

1. Теория Дюпоитрена: абдоминальный компонент возникает вследствие избыточного давления в пахово-мошоночном компоненте и является его непосредственным продолжением. Научная дискуссия: большое количество напряженных гидроцеле.

2. Теория Роллера: образование АСГ (абдоминоскротальное гидроцеле) из сосущество-

ющих водянки оболочек яичка и кисты семенного канатика. Научная дискуссия: нет уточнений о происхождении их взаимодействия.

3. Теория Сесидэрена (Sasidharan): внутриутробное формирование абдоминального гидроцеле с последующим распространением по паховому каналу в мошонку за счет повышения внутрибрюшного давления. Научная дискуссия: каким образом формируется абдоминальное гидроцеле?

4. Теория Сахариа: неполная облитерация влагалищного отростка брюшины по механизму flap-valve, когда за счет давления поступающей жидкости происходит перерастяжение гидроцеле с формированием абдоминального компонента. Научная дискуссия: в большинстве случаев АСГ сообщается о полной облитерации влагалищного отростка брюшины.

5. Теория Wlochinski: наличие дивертикула влагалищного отростка брюшины. Научная дискуссия: АСГ новорожденных детей, дивертикул которых еще не может быть сформирован.

Клинически диагноз устанавливали, когда образование мошонки сочеталось с пальпируемым образованием брюшной полости. Патогмоничным признаком заболевания является симптом прыгающего мяча (пружинящего возврата) – колебания между мошоночной и брюшной кистой при бимануальной пальпации. С появлением новых методов диагностики, а именно УЗИ (ультразвукового исследования), возникла возможность более раннего диагностирования АСГ. УЗИ стало общепринятым нормативом его диагностирования, обнаруживая гантелевидное (или в виде «песочных часов») анэхогенное образование, распространяющееся через пахово-

вый канал в брюшную полость. В сложных случаях использовалась КТ- или МРТ-диагностика.

Также в истории лечения АСГ описаны случаи, когда диагноз был выставлен на этапе развития его осложнений: синдром сдавления соседних органов (гидронефроз, лифедема), дважды был зарегистрирован перекрут абдоминальной кисты, пять раз – злокачественное новообразование. Частым осложнением являются дисморфизм яичек и нарушение сперматогенеза.

До сих пор не достигнут консенсус относительно хирургического лечения АСГ.

На основе анализа медицинской литературы нами были выявлены наиболее распространенные тактики методов лечения, включающие хирургическое вмешательство. Для лечения АСГ использовались паховые, мошоночные доступы, доступ по Пфаненштилю, комбинированные пахово-мошоночные доступы. Исследователи в данной области предлагали полностью иссекать абдоминальный и мошоночный компоненты единым блоком, для предотвращения рецидива, иссекать абдоминальный компонент в комбинации с операцией Винкельмана, некоторые просто фенестрировали мошоночный компонент.

С внедрением в медицинскую практику лапароскопических вмешательств, тактика несколько изменилась. Изначально лапароскопию использовали в качестве предоперационной оценки, дифференциальной диагностики абдоминального компонента с другими кистозными образованиями брюшной полости. В 2007 году Майя Хорст и др. [2] описали паховое иссечение АСГ с помощью ретроперитонеоскопической диссекции.

Материалы и методы

В рамках исследования, проведенного в хирургическом детском отделении УЗ «Минской областной детской больницы» в период с октября 2022 года по октябрь 2023 года прооперировано 64 ребенка с диагнозом «гидроцеле» из лапароскопического доступа, у 5 из них на диагностическом этапе операции было выявлено АСГ, что составило 7,8 %.

Возраст детей составляет от 1 года до 2 лет 7 месяцев, медиана возраста – 1 год 8 месяцев.

До операции при физикальном исследовании типичных признаков АСГ у этих детей выявлено не было, имелись обычные клиниче-

ские признаки гидроцеле: определялось увеличение одной из половин мошонки в размере за счет жидкостного образования, внутри которого пальпировалось яичко. При пальпации живота объемных патологических образований в брюшной полости не определялось.

Всем детям, оперированным по поводу гидроцеле, до и после операции выполнялось УЗИ паховых областей, мошонки и брюшной полости, по результатам которого каких-либо признаков АСГ до операции выявлено не было.

Выполненные в данной группе исследования операции по поводу гидроцеле оперативные вмешательства представляли из себя лапароскопическую внебрюшинную лигатурную герниорафию (модификация методики PIRS).

Методика операции

Операция выполняется бригадой, состоящей из двух хирургов, под общей анестезией, в положении пациента на спине с приподнятым на 20–30 градусов ножным концом операционного стола (положение Тренделенбурга). Оператор находится на противоположенной от гидроцеле стороне, ассистент – напротив оператора. Лапароскопическая стойка располагается у ног пациента.

Интраубикулярно устанавливался троакар для лапароскопа диаметром от 3 до 5 мм. Накладывался кабоксиперитонеум 8–10 мм рт. ст. После ревизии глубоких паховых колец, у детей с АСГ в области глубокого пахового кольца визуализировалось кистозное образование (рис. 2), увеличивающееся при компрессии на мошонку. Какой-либо сопутствующей патологии со стороны органов брюшной полости не выявлялось. При обнаружении АСГ устанавливался дополнительный инструментальный порт в мезогастрии. После обработки биполярной коагуляцией стенки кистозного образования в области глубокого пахового кольца выполнялось иссечение стенок абдоминального компонента АСГ (рис. 3, 4).

Последующий ход операции не отличался от типичной транскутанной пункционной лигатурной геерниорафии, выполняемой при сообщающемся гидроцеле или паховой грыжи у детей в собственной модификации: через прокол в паховой области методом последовательного использования лигатурной иглы Суте и иглы Вереша, накладывалась циркулярная лигатура вокруг шейки влагалищного отростка брюшины в проекции глубокого пахового кольца. Таким

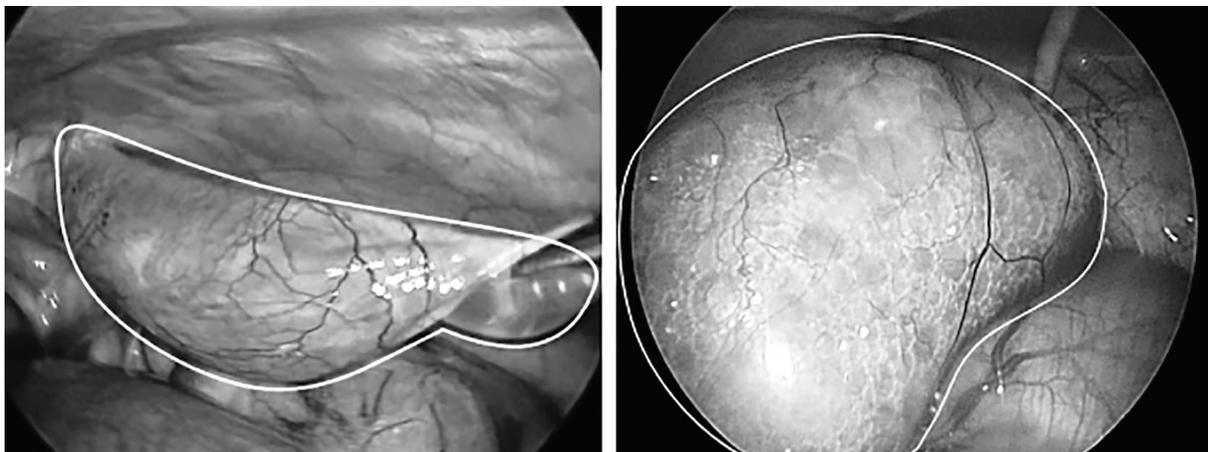


Рисунок 2. Абдоминальный компонент АСГ

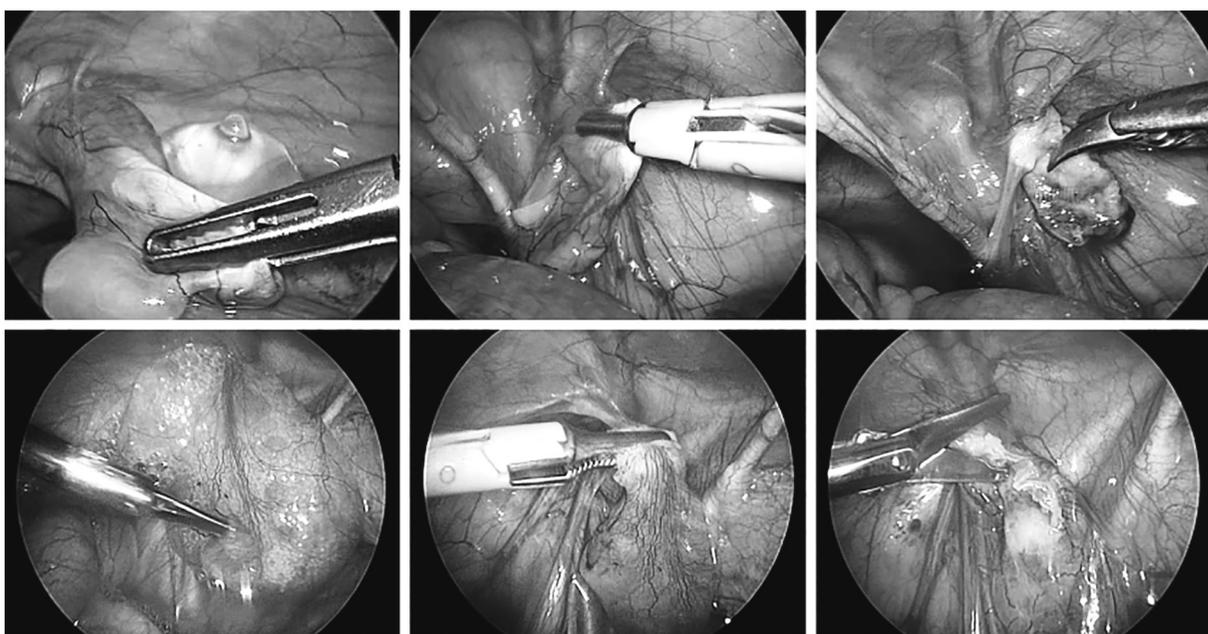


Рисунок 3. Мобилизация, обработка биполярной коагуляцией и иссечение стенок кистозного образования

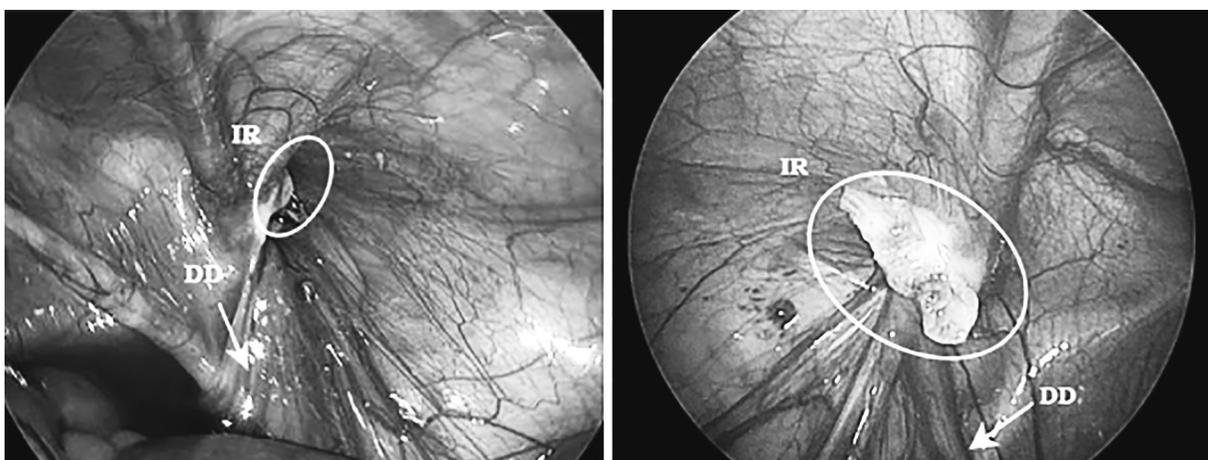


Рисунок 4. Результат 1-го этапа операции. IR – internal inguinal ring, DD – doctus deferens

образом выполнялось герметичное прерывание полости влагалищного отростка брюшины с брюшной полостью.

У детей с интраоперационно выявленным АСГ размер абдоминального компонента составлял от 3 до 5 см в диаметре. При ревизии с контрлатеральной стороны у одного из 5 детей с АСГ обнаружена персистенция влагалищного отростка брюшины, симультанно была выполнена билатеральная лигатурная герниорафия.

Длительность операции от 17 до 37 минут, медиана – 25 минут.

Результат патогистологического исследования иссеченных абдоминальных компонентов АСГ во всех случаях – мезотелиальная киста.

По данным послеоперационного ультразвукового исследования: размеры яичка соответствовали его размерам до операции, паренхиматозный кровоток в норме, паховый канал не расширен, проба Вальсальвы отрицательная, паховые лимфоузлы не увеличены.

Результаты и обсуждение

В период с октября 2022 по октябрь 2023 года из всех детей с диагнозом гидроцеле прооперированных лапароскопически, доля АСГ составила 7,8 %, что намного выше, чем в описанных в литературе случаях.

Мы связываем высокую распространенность данных случаев АСГ с внедрением в нашу практику оперативного лечения гидроцеле из лапароскопического доступа, поскольку во всех описанных выше случаях АСГ было выявлено интраоперационно, а клиническая картина и данные ультразвуковой диагностики соответствовали сообщающейся водянке яичка.

При выполняемой ранее в нашей клинике операции Росса по поводу сообщающейся водянке яичка у мальчиков ревизия брюшной полости не предусматривается. Это не позволяет диагностировать АСГ на раннем этапе развития, а кисты брюшной полости и забрюшинного пространства рассматриваются вне связи с АСГ.

Все пациенты, оперированные по поводу АСГ, были выписаны из стационара на 3–5 сутки после вмешательства, что было обусловлено необходимостью стационарного наблюдения из-за относительной уникальности патологии и выполнения УЗИ в послеоперационном периоде. Введение анальгетиков (парацетамол либо ибупрофен) в послеоперационном периоде потребовалось 3 детям в течении первых суток послеоперационного периода.

Оперированные по поводу АСГ вышеописанным способом дети осматривались через 3 месяца после операций – признаков рецидива заболевания и патологии при контрольном УЗИ выявлено не было. Родителям было рекомендовано обращаться в наше учреждение в более отдаленные сроки послеоперационного периода при появлении каких-либо жалоб.

Описанный нами метод оперативного вмешательства позволяет определить характер патологии, при обнаружении АСГ выполнить иссечение абдоминальной кисты из одного инструментального лапаропорта, выполнить ревизию контрлатеральной паховой области на предмет бессимптомного необлитерированного влагалищного отростка брюшины, а при выполнении типичной лапароскопической внебрюшинной лигатурной герниорафии оставить интактными элементы семенного канатика.

При выполнении классической операции Росса дифференциальная диагностика вида гидроцеле затруднительна. Мы не визуализируем абдоминальный компонент, перевязывая лишь перешеек АСГ, что в будущем может привести к рецидиву и необходимости повторного оперативного вмешательства либо формированию забрюшинной кисты.

Абдомино-скротальное гидроцеле у детей до применения лапароскопических технологий диагностировалось крайне редко, обычно в случаях значительного увеличения абдоминального компонента. На основании изученных нами данных, можно предполагать, что данная патология является одним из видов нарушения облитерации влагалищного отростка брюшины. Описанные в литературе случаи клинических проявлений этой патологии у взрослых говорят о необходимости разработки патогенетически обоснованных способов ее оперативного лечения в детском возрасте.

Поскольку во всех случаях диагноз абдомино-скротального гидроцеле в нашем исследовании устанавливался только на диагностическом этапе лапароскопической операции, можно говорить о затруднительности диагностики данной патологии при стандартном дооперационном исследовании, либо при выполнении классической операции Росса из пахового доступа.

Таким образом, можно утверждать, что лапароскопический подход при оперативном лечении сообщающегося гидроцеле у детей позволяет не только избежать манипуляций на элементах семенного канатика с целью профилактики

известных ятрогенных повреждений, но и диагностировать редкие формы гидроцеле у детей. При выявлении абдомино-скротального гидроцеле, лапароскопическая гидроцелэктомия абдоминального компонента в комбинации с лапароскопической внебрюшинной лигатурной герниографией, является эффективным и безопасным способом хирургического лечения данной патологии. Из-за относительно небольшого числа проведенных оперативных вмешательств, необходимо говорить о необходимости дальнейшего изучения данной проблемы в рамках применения малоинвазивных лапароскопических технологий при оперативном лечении водянки яичка у детей.

Литература

1. *Gadelkareem, R. A.* Abdominoscrotal hydrocele: A systematic review and proposed clinical grading // African Journal of Urology. – 2018.
2. *Horst, Maya, Willi Ulrich, Gobet Rita.* Retroperitoneoscopically assisted repair of an abdominoscrotal hydrocele // Journal of Pediatric Urology. – 2007.
3. *Costantino, E., Ganesan G. S., Plaire J. C.* Abdominoscrotal hydrocele in an infant boy // BMJ Case Rep. – 2017.
4. *Czerwińska, K., Brzewski M., Majkowska Z., Mosior T., Roszkowska-Blaim M., Warchoł S.* The abdominoscrotal hydrocele in the infant – case report // Pol J Radiol. – 2014.
5. *Asanad, K., Banapour P., Metzdorf M.* Use of Diagnostic Laparoscopy for Identification of Bilateral Noncommunicating

Hydroceles in an Infant with Right-Sided Abdominoscrotal Mass and Left-Sided Scrotal Mass // Case Rep Urol. – 2017.

6. *Hisamatsu, E., Takagi S., Nomi M., Sugita Y.* A case of bilateral abdominoscrotal hydroceles without communication with the peritoneum // Indian J Urol. – 2010.

7. *Swarnkar, M., Tanveer Khan P.* Abdominoscrotal Hydrocele: An Uncommon Cause of Abdominoscrotal Cystic Swelling // Case Rep Urol. – 2021.

References

1. *Gadelkareem, R. A.* Abdominoscrotal hydrocele: A systematic review and proposed clinical grading // African Journal of Urology. – 2018.

2. *Horst, Maya, Ulrich Willi, Rita Gobet.* Retroperitoneoscopically assisted repair of an abdominoscrotal hydrocele // Journal of Pediatric Urology. – 2007.

3. *Costantino, E., Ganesan G. S., Plaire J. C.* Abdominoscrotal hydrocele in an infant boy // BMJ Case Rep. – 2017.

4. *Czerwińska, K., Brzewski M., Majkowska Z., Mosior T., Roszkowska-Blaim M., Warchoł S.* The abdominoscrotal hydrocele in the infant – case report // Pol J Radiol. – 2014.

5. *Asanad, K., Banapour P., Metzdorf M.* Use of Diagnostic Laparoscopy for Identification of Bilateral Noncommunicating Hydroceles in an Infant with Right-Sided Abdominoscrotal Mass and Left-Sided Scrotal Mass // Case Rep Urol. – 2017.

6. *Hisamatsu, E., Takagi S., Nomi M., Sugita Y.* A case of bilateral abdominoscrotal hydroceles without communication with the peritoneum // Indian J Urol. – 2010.

7. *Swarnkar, M., Tanveer Khan P.* Abdominoscrotal Hydrocele: An Uncommon Cause of Abdominoscrotal Cystic Swelling // Case Rep Urol. – 2021.

Поступила 26.01.2024 г.

В. А. Прилуцкая¹, И. Ю. Пристром^{1,2}, М. П. Бойдак^{1,2}

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ (С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА, ПРОКАЛЬЦИТОНИНА, ИНТЕРЛЕЙКИНА-6) У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»²

Цель: оценить диагностическую значимость провоспалительных маркеров у крайне незрелых недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями.

Материалы и методы исследования: ретроспективно изучены данные 49 новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела (ЭНМТ и ОНМТ), получавших лечение в отделении реанимации. Срок гестации составил 27 (26–28) недель, масса тела при рождении – 950 (795–1185) граммов. Оценка уровней провоспалительных маркеров (С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6)) осуществлялась в динамике неонатального периода. Статистический анализ проводили с использованием MedCalc, Statistica 10.

Результаты исследования: установлено значимое отличие уровней ИЛ-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,014$), ПКТ ($p = 0,030$) в 1-е сутки жизни у глубоко недоношенных новорожденных с инфекционно-воспалительными заболеваниями по сравнению с пациентами с респираторным дистресс синдромом. На 3–10-е сутки значимо различались уровни СРБ ($p < 0,001$) и ПКТ ($p < 0,001$). В 1-е сутки наибольшей диагностической значимостью обладал уровень ИЛ-6 (AUC 0,949, чувствительность – 77,1 %, специфичность – 98,9 %), на 3–10-е сутки – уровни СРБ и ПКТ.

Заключение: Проведенное исследование провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных биомаркеров при прогнозировании и раннем выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкин-6, инфекционно-воспалительные заболевания.

V. A. Prylutskaya, I. U. Prystrom, M. P. Boidak

CLINICO-DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INFLAMMATORY MARKERS (C-REACTIVE PROTEIN, PROCALCITONIN, INTERLEUKIN-6) IN PREMATURE NEWBORN INFANTS

Purpose: to evaluate the diagnostic value of pro-inflammatory markers in extremely immature premature newborns with infectious and inflammatory diseases.

Materials and methods of the study: data from 49 newborns with extremely low and very low body weight (ELBW and VLBW) treated in the intensive care unit were retrospectively studied. Gestational age was 27 (26–28) weeks, birth weight was 950 (795–1185) grams. The levels of pro-inflammatory markers (c-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6)) were assessed over the course of the neonatal period. Statistical analysis was performed using MedCalc, Statistica 10.0.

Study results: A significant difference was established in the levels of IL-6 ($p < 0.001$), CRP ($p = 0.014$), PCT ($p = 0.030$) on the 1st day of life in very premature newborns with infectious and inflammatory diseases compared to patients with respiratory

distress syndrome. On days 3–10, the levels of CRP ($p < 0.001$) and PCT ($p < 0.001$) differed significantly. On 1st day, the level of IL-6 had the greatest diagnostic significance (AUC 0.949, sensitivity – 77.1 %, specificity – 98.9 %), on days 3–10 – the content of CRP and PCT. Conclusion: The study of pro-inflammatory indicators (CRP, PCT, IL-6) demonstrated the significance of these biomarkers in predicting and early detection of infectious and inflammatory diseases in extremely immature premature patients.

Key words: *premature newborn, procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, infectious-inflammatory diseases.*

Недоношенность является одним из главных факторов риска развития инфекционно-воспалительных процессов у новорожденных. Крайняя незрелость (гестационный возраст менее 28 недель), экстремально низкая масса тела при рождении (ЭНМТ), констатируемая как масса тела менее 1000 граммов, и очень низкая масса тела (ОНМТ), определяемая как масса тела менее 1500 граммов, сопровождаются множеством проблем и вызывают серьезные осложнения, включая инфекционно-воспалительные заболевания, выраженные респираторные и сердечно-сосудистые нарушения, неблагоприятный неврологический прогноз. Крайняя незрелость иммунной системы делает данную категорию младенцев особенно уязвимыми перед инфекциями [6, 8]. В связи с этим, ранняя диагностика инфекционно-воспалительных процессов у недоношенных новорожденных является приоритетной задачей неонатологии.

В последние годы все больше внимания уделяется поиску биомаркеров, которые могут помочь в ранней и точной диагностике инфекционных заболеваний у недоношенных детей. С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) являются тремя биомаркерами, которые активно исследуются в контексте их значимости для прогнозирования и диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний и системного воспалительного ответа у пациентов периода новорожденности [3].

С-реактивный белок – это пентамерный гликопротеин, который синтезируется в печени в ответ на воспалительные процессы, вызванные инфекцией или травмой [2, 4]. Повышенные уровни СРБ могут свидетельствовать о наличии воспалительного процесса в организме. У недоношенных новорожденных, особенно имеющих экстремально и очень низкую массу тела при рождении, уровень СРБ может быть повышен даже без явных признаков инфекции [7]. Однако СРБ все же, может служить важным индикатором риска развития инфекции у недоношенных, и его использование в сочетании с други-

ми биомаркерами может улучшить точность диагностики [1, 2].

Прокальцитонин является прекурсором гормона кальцитонина, который участвует в регуляции кальциевого обмена. Уровень ПКТ также повышается при воспалительных процессах, включая бактериальные инфекции [1, 7]. Недавние исследования показали, что измерение уровня ПКТ может быть полезным инструментом для диагностики инфекций у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела [1]. Однако, более подробные исследования необходимы для определения точных границ содержания ПКТ крови, которые могут свидетельствовать о наличии инфекции.

Интерлейкин-6 является одним из наиболее важных цитокинов, играющих роль в регуляции воспалительного и иммунного ответа. Уровень ИЛ-6 быстро повышается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, его уровень может служить хорошим индикатором наличия и тяжести инфекционного процесса у недоношенных новорожденных [9]. Некоторые исследования указывают на значимость измерения уровня ИЛ-6 в прогнозировании инфекций у недоношенных новорожденных [3, 5]. Несмотря на это, необходимо отметить, что повышенные уровни ИЛ-6 могут быть также обусловлены стрессовым состоянием, что осложняет их интерпретацию и обосновывает дальнейшие исследования для подтверждения результатов и определения точных нормативных значений уровня ИЛ-6 [5].

Действующий клинический протокол «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022, ввел данные лабораторные показатели в программу диагностических мероприятий на III–IV технологических уровнях оказания перинатальной помощи у новорожденных с врожденными инфекциями, однако не регламентирует сроки, регулярность, порядок их оцен-

ки и интерпретации, что обосновывает актуальность и научно-практическую значимость исследования.

Цель исследования: оценить клиническо-диагностическую значимость провоспалительных маркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) при инфекционно-воспалительных заболеваниях у крайне незрелых недоношенных новорожденных детей в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее 49 крайне незрелых недоношенных новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. Исследование охватывало период с сентября 2022 года по апрель 2023 года. Все пациенты были рождены в роддоме и находились на лечении в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (директор к. м. н. Васильев С. А.). Срок гестации новорожденных составил 27 (26–28) недель. Среди обследованных 24 (49 %) мальчика, 25 (51 %) девочек. Масса тела при рождении колебалась от 560 до 1400 граммов и медиана была 950 (795–1185) граммов. Через естественные родовые пути родилось 2 (4,1 %) детей, путем абдоминального родоразрешения – 47 (95,9 %) новорожденных. Среди обследованных младенцев у 33 % верифицирован диагноз «Врожденный сепсис новорожденного» (шифр согласно международной классификации болезней (МКБ) 10 пересмотра: P36), у 38 % – «Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная» (МКБ: P39) / «Врожденная пневмония» (МКБ: P23), у 29 % – «Респираторный дистресс новорожденного» (МКБ: P22). Оценка тяжести состояния пациентов производилась с учетом данных акушерско-гинекологического анамнеза матери (срок родоразрешения, особенности родового периода, физического обследования пациентов (физическое развитие и оценка по шкале Апгар при рождении, необходимость респираторной и кардиотонической поддержки), результатов лабораторно-инструментального обследования. Все дети в родильном зале получили сурфактантзаместительную терапию. Для оценки влияния наличия преждевременного разрыва околоплодных оболочек (ПРПО) на реализацию инфекционно-воспалительных заболеваний пациенты были

разделены на 2 группы: с наличием ПРПО в материнском анамнезе (группа 1, $n = 21$) и без него (группа 2, $n = 28$). Группы были сопоставимы по полу и антропометрическим характеристикам. Продолжительность безводного периода у матерей новорожденных составила 72 (42–126) часа. Критерии исключения: наличие выявленных множественных врожденных пороков развития, генетических синдромов, водянки плода и новорожденного, наследственных метаболических нарушений обмена веществ.

Уровни ИЛ-6 и ПКТ определяли в сыворотке крови новорожденных в 1-е и на 3–10-е сутки жизни хемилюминесцентным методом (аппараты Malugmi 2000 / Architect 1000), содержание С-реактивного белка измеряли биохимическим (турбидиметрическим) методом анализа (аппарат Thermo Scientific Konelab 30i) согласно инструкции производителей реагентов в клиническо-диагностической лаборатории РНПЦ «Мать и дитя» (заведующий З. В. Блыга).

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программного обеспечения MedCalc, Statistica 10. Учитывая распределение некоторых признаков в группах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Для непараметрических переменных описаны медиана (Me) и интерквартильный размах (Interquartile range – IQR), соответствующий 25-му и 75-му процентиллям (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – точный двусторонний критерий Фишера. Интегральную диагностическую значимость оценивали с помощью метода построения характеристических ROC-кривых (ROC, англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приёмника) с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC), 95 % доверительного интервала (ДИ), с учетом диагностического порога (cut off), оценкой точности (%), чувствительности (Se, %) и специфичности (Sp, %). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведен сравнительный анализ провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ПКТ) у недоношенных с ЭНМТ и ОНМТ в группах детей от матерей с ПРПО и без ПРПО, что отражено в таблице 1. В 1-е сутки жизни уровни ИЛ-6 и СРБ были выше в группе детей от матерей с ПРПО и статистически значимо отличались по сравнению аналогичными показателями группы 2 ($p = 0,050$ и $p = 0,049$ соответственно). С 3-х суток жизни содержание ИЛ-6 и СРБ не имело достоверных различий, уровень ПКТ был статистически значимо выше в группе новорожденных пациентов от матерей с ПРПО ($p = 0,024$).

При анализе диагностической ценности исследуемых маркеров среди всей выборки пациентов с экстремально и очень низкой массой тела установлены значимые различия уровней ИЛ-6 ($p < 0,001$), СРБ ($p = 0,014$), ПКТ ($p = 0,030$) в 1-е сутки жизни у новорожденных с инфекционно-воспалительной патологией (врожденный сепсис; инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная; врожденная пневмония, $n = 35$) от аналогичных показателей пациентов с респираторным

дистресс-синдромом ($n = 14$). На 3–10-е сутки уровень ИЛ-6 не имел статистической значимости среди пациентов сравниваемых групп. Содержание СРБ сыворотки крови составило 5,55 (4,05–9,20) мг/л против 1,68 (1,52–3,57) мг/л ($p < 0,001$), прокальцитонина – 4,45 (1,6–15,2) против и 0,69 (0,31–0,89) нг/мл ($p < 0,001$).

В первые сутки среди проанализированных провоспалительных маркеров наибольшей диагностической информативностью обладал ИЛ-6: AUC 0,949 ($\pm 95\%$ ДИ 0,846–0,991), чувствительность и специфичность при cut off равном 127,6 составили 77,1 % и 98,9 %. СРБ и ПКТ не имели выраженной диагностической значимости в 1-е сутки ввиду относительно низких показателей AUC, чувствительности и специфичности (рисунок 1).

Анализ маркёров на 3–10-е сутки жизни недоношенных пациентов с ЭНМТ и ОНМТ показал высокую диагностическую ценность СРБ и ПКТ, а для ИЛ-6 – умеренную диагностическую значимость и низкую специфичность (рисунок 2).

При суммарной оценке маркёров в диагностике инфекционно-воспалительных процессов

Таблица 1. Уровни провоспалительных маркёров у недоношенных пациентов отделения интенсивной терапии и реанимации, рожденных матерями с ПРПО и без ПРПО, Ме (Q1–Q3)

Показатель	Недоношенные новорожденные		Статистическая значимость различий, p
	Группа 1 ($n = 21$)	Группа 2 ($n = 28$)	
1-е сутки жизни			
ИЛ-6, пг/мл	157,3 (24,0–397,0)	135,5 (61,2–274,0)	0,050
ПКТ, нг/мл	0,56 (0,39–1,30)	0,56 (0,41–1,51)	0,952
СРБ, мг/л	2,90 (2,18–4,98)	1,65 (0,40–2,95)	0,049
3–10-е сутки жизни			
ИЛ-6, пг/мл	9,26 (5,27–49,12)	13,40 (5,67–66,70)	0,698
ПКТ, нг/мл	5,48 (1,18–9,34)	2,0 (0,67–6,90)	0,024
СРБ, мг/л	5,18 (2,55–8,10)	4,30 (2,30–8,78)	0,624

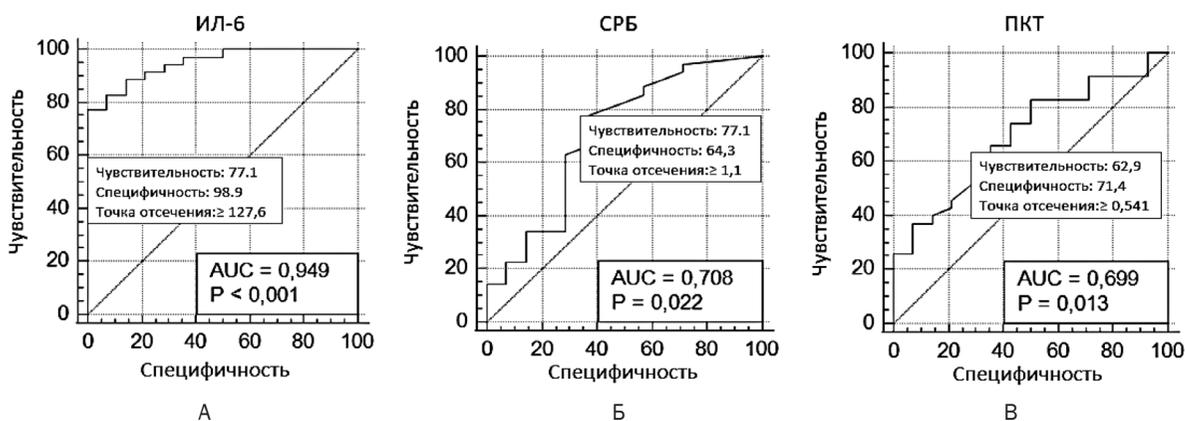


Рисунок 1. ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6 (А), СРБ (Б) и ПКТ (В) у крайне незрелых недоношенных пациентов в 1-е сутки жизни

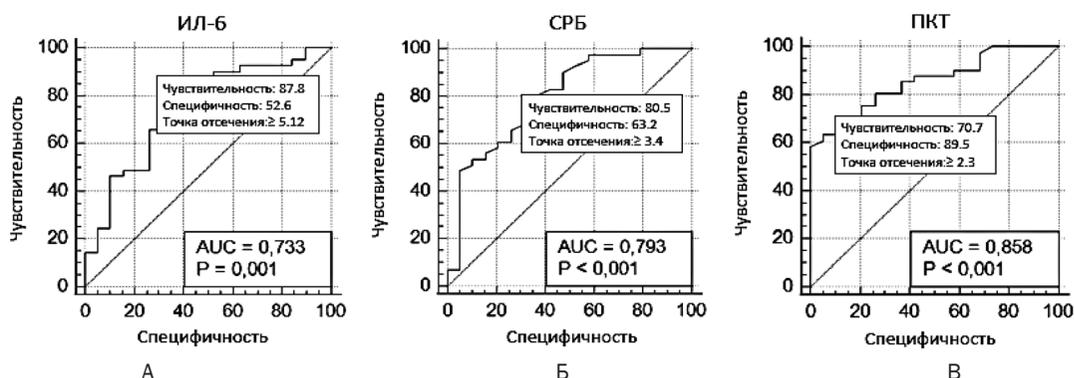


Рисунок 2. ROC-кривые диагностической ценности ИЛ-6 (А), СРБ (Б) и ПКТ (В) у крайне незрелых недоношенных пациентов на 3–10-е сутки жизни

Таблица 2. **Диагностическая ценность совокупной оценки ИЛ-6, СРБ и ПКТ при инфекционно-воспалительных заболеваниях у крайне незрелых недоношенных детей в 1-е и на 3–10-е сутки жизни**

Показатель	Сочетание провоспалительных биомаркеров		
	СРБ и ИЛ-6	ПКТ и ИЛ-6	ПКТ и СРБ
1-е сутки жизни			
AUC (±95 % ДИ)	0,947 (0,843–0,991)	0,957 (0,857–0,994)	0,722 (0,576–0,841)
Точность, %	87,8	85,7	71,4
Se, %	78,6	88,6	97,4
Sp, %	91,4	78,6	33,6
p	<0,001	<0,001	0,050
3–10-е сутки жизни			
AUC (±95 % ДИ)	0,804 (0,681–0,895)	0,790 (0,782–0,956)	0,879 (0,769–0,949)
Точность, %	80,0	81,7	80,0
Se, %	90,2	82,9	82,9
Sp, %	57,9	78,9	73,7
p	0,016	<0,001	<0,001

у крайне незрелых недоношенных новорожденных в 1-е сутки жизни наиболее статистически значимым являлось применение комбинации ПКТ и ИЛ-6, а на 3–10-е сутки – совокупная оценка СРБ и ПКТ (таблица 2).

Полученные результаты обосновывают целесообразность применения в клинической практике сочетаний провоспалительных маркеров при оценке текущего инфекционно-воспалительного процесса у крайне незрелых недоношенных новорожденных пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации. С учетом более высокой информативности совместного применения биомаркеров по сравнению с каждым критерием по отдельности, совокупная оценка данных показателей может существенно оптимизировать лечебную тактику и принятие решения о коррекции антибактериальной терапии. Полученные данные носят предварительный характер, должны быть расширены с помощью увеличения выборки пациентов, дальнейших на-

блюдений у глубоко недоношенных детей различного гестационного возраста с детализацией особенностей анамнеза матерей и родов, гистологического исследования плаценты, гемокультуры младенцев и характеристикой объемов проводимой терапии.

Согласно полученным результатам, при наличии в анамнезе преждевременного разрыва плодных оболочек у матери установлены значимо более высокие уровни ИЛ-6 и СРБ сыворотки крови новорожденных в 1-е сутки жизни, а через 72 часа постнатальной жизни – статистически значимо более высокое содержание ПКТ крови ($p = 0,024$), что свидетельствует о повышенной вероятности реализации инфекционно-воспалительных процессов у недоношенных от матерей с ПРПО. Среди исследованных лабораторных показателей в первые сутки жизни наиболее информативным является ИЛ-6 ($Se = 77,1\%$, $Sp = 98,9\%$), с 3-х суток – ПКТ ($Se = 70,7\%$, $Sp = 89,5\%$). Суммарная оценка показателей позволила повысить диагностиче-

скую точность провоспалительных маркеров – в первые 24 часа оптимальным является использование комбинации ПКТ и ИЛ-6 (Se = 88,6 %, Sp = 78,6 %, точность 85,7 %), после 72 часов жизни – СРБ и ПКТ (Se = 82,9 %, Sp = 73,7 %, точность 80,0 %). Таким образом, проведенное исследование провоспалительных биомаркеров (СРБ, ПКТ, ИЛ-6) продемонстрировало значимость данных параметров при прогнозировании и раннем точном выявлении инфекционно-воспалительных заболеваний у крайне незрелых недоношенных пациентов.

Литература

1. *Диагностическая точность пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка у новорожденных с ранним неонатальным сепсисом: одноцентровое проспективное исследование* / Е. Н. Балашова [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11, № 3. – С. 10–21.
2. *An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks* / N. Hofer [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 102. – P. 25–36.
3. *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection* / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 60–68.
4. *Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants* / V. Pisani [et al.] // The J. of Mater.-Fetal and Neonat. Med. – 2012. – Vol. 25, suppl. 3. – P. 21–25.
5. *Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis* / J. S. Cortés [et al.] // Am. J. of Perinatol. – 2021. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 338–346.
6. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network* / B. J. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 443–456.
7. *Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis* / C. Auriti [et al.] // Arch. of Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. F368–F370.

8. *Shane, A. L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes* / A. L. Shane, B. J. Stoll // J Infect. – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.

9. *Zhao, F. X. Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis* / F. X. Zhao, G. H. Liu, J. Zhang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. CJCP. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1311–1315.

References

1. *Diagnosticheskaya tochnost' presepsina, prokal'citonina i S-reaktivnogo belka u novorozhdennykh s rannim neonatal'nym sepsisom: odnocentrovoye prospektivnoye issledovaniye* / E. N. Balashova [et al.] // Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. – 2023. – Vol. 11, № 3. – S. 10–21.
2. *An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks* / N. Hofer [et al.] // Neonatology. – 2012. – Vol. 102. – P. 25–36.
3. *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection* / C. Chiesa [et al.] // Clin. Chem. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 60–68.
4. *Early onset sepsis in very low birth weight newborn infants* / V. Pisani [et al.] // The J. of Mater.-Fetal and Neonat. Med. – 2012. – Vol. 25, suppl. 3. – P. 21–25.
5. *Interleukin-6 as a Biomarker of Early-Onset Neonatal Sepsis* / J. S. Cortés [et al.] // Am. J. of Perinatol. – 2021. – Vol. 38, suppl. 1. – P. 338–346.
6. *Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network* / B. J. Stoll [et al.] // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 443–456.
7. *Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis* / C. Auriti [et al.] // Arch. of Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. F368–F370.
8. *Shane, A. L. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes* / A. L. Shane, B. J. Stoll // J Infect. – 2014. – Vol. 68, suppl. 1. – P. S24–S32.
9. *Zhao, F. X. Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis* / F. X. Zhao, G. H. Liu, J. Zhang // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. CJCP. – 2015. – Vol. 17, № 12. – P. 1311–1315.

Поступила 23.01.2024 г.