



ISSN 1607-9906 (print)
ISSN 2312-4156 (online)

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vestnik of Vitebsk State Medical University

Peer-reviewed scientific-practical journal

2021
Том 20
№6
**(ноябрь-
декабрь)**



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 20 №6 (ноябрь-декабрь) 2021

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 2002 году. Периодичность – 6 раз в год.

Учредитель и издатель – Учреждение образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский университет»

Журнал является членом Cross Ref и Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ).

Главный редактор:

Щастный Анатолий Тадеушевич – д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Алексанин С.С. – д.м.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Бекиш В.Я. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Глушанко В.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Городецкая И.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Жданова О.Б. – д.б.н., профессор, г.Киров, Россия;
Жебентяев А.И. – д.ф.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Карпук И.Ю. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Козловский В.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Коневалова Н.Ю. – зам. главного редактора, д.б.н., профессор,
г.Витебск, Беларусь;
Конорев М.Р. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Луд Н.Г. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Лысенко О.В. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Наркевич И.А. – д.ф.н., профессор, г.Санкт-Петербург, Россия;
Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Семенов В.М. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Снежицкий В.А. – д.м.н., профессор, г.Гродно, Беларусь;
Сучков И.А. – д.м.н., доцент, г.Рязань, Россия;
Сушков С.А. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Усович А.К. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Редакционный совет:

Адаскевич В.П. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Алексеев Ю.В. – к.м.н., доцент, г.Витебск, Беларусь;
Бяловский Ю.Ю. – д.м.н., профессор, г. Рязань, Россия;
Власов Т.Д. – д.м.н., профессор, г.С.-Петербург, Россия;
Генералов И.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Ключкова С.В. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Львов А.Н. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Мяделец О.Д. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Никитюк Д.Б. – д.м.н., профессор, г.Москва, Россия;
Осочук С.С. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь;
Пискун Д.В. – к.м.н., г.Херизау, Швейцария;
Рубникович С.П. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Сиврев Д.П. – д.м.н., профессор, г.Стара Загора, Болгария;
Таганович А.Д. – д.м.н., профессор, г.Минск, Беларусь;
Юпатов Г.И. – д.м.н., профессор, г.Витебск, Беларусь.

Секретариат:

Бибешко И.А.; Есипова Л.В.; Кадушко Р.В., к.филол.н., доцент; Ксениди И.Д., Лапурсева И.Н.; Флоряну И.А., к.филол.н., доцент.

Адрес редакции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. +375 (212) 33-90-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by
Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь, свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

© Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет, 2021

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Medical University

V E S T N I K

of Vitebsk State Medical University

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta)

Vol. 20 No. 6 (November-December) 2021

ISSN 1607-9906 (print), ISSN 2312-4156 (online)

Peer-reviewed scientific-practical journal. Founded in 2002. Frequency – 6 times per year.
The founder and publisher – Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University»

The journal is a member of CrossRef and Association of Science Editors and Publishers.

Editor-in-chief:

Shchastniy Anatoliy Tadeushevich – PhD, MD (Medicine), professor.

Editorial board:

Aleksanin S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Bekish V.Ya. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Glushanko V.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Gorodetskaya I.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Zhdanova O.B. – PhD, MD (Biology), professor, Russia;
Zhebentyaev A.I. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Belarus;
Karpuk I.Y. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Kozlovskiy V.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Konevalova N.Yu. – PhD, MD (Biology), professor,
deputy editor-in-chief, Belarus;
Konorev M.R. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lud N.G. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Lysenko O.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Narkevich I.A. – PhD, MD (Pharmacy), professor, Russia;
Pimanov S.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Semenov V.M. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Snezhitskiy V.A. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus
Suchkov I.A. – PhD, MD (Medicine), associate professor, Russia;
Sushkov S.A. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Usovich A.K. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Editorial council:

Adaskevich V.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Alekseyenko Yu.V. – PhD (Medicine), associate professor, Belarus;
Byalovsky Yu.Yu. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Vlasov T.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Generalov I.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Klochkova S.V. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Lvov A.N. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Myadelets O.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Nikityuk D.B. – PhD, MD (Medicine), professor, Russia;
Osochuk S.S. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Piskun D.V. – PhD (Medicine), Switzerland;
Rubnikov S.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Sivrev D.P. – PhD, MD (Medicine), professor, Bulgaria;
Tahanovich A.D. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus;
Yupatov G.I. – PhD, MD (Medicine), professor, Belarus.

Secretariate:

Bebeshko I.A.; Esipova L.V.; Kadushko R.V., PhD (Philology), associate professor; Ksenidi I.D.; Lapuseva I.N.;
Floryanu I.A., PhD (Philology), associate professor.

Editorial office: 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27, phone: (0212) 33-90-95, <http://vestnik.vsmu.by>, e-mail: vestnik.vsmu@tut.by

The journal is registered in the Ministry of Information of the Republic of Belarus, certificate of registration No 108, dated 22.04.2009.

© Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Анестезиология и реаниматология

Липницкий А.Л., Марочков А.В., Карпелев Г.М.,
Липницкая В.В.

Уровень кортизола у потенциальных доноров
органов

Кожные и венерические болезни

Мяделец М.О.

Дифференциальная диагностика периорального
дерматита с помощью дерматоскопического
метода исследования

Инфекционные болезни

Кондратович И.А., Андреев В.П., Кравчук Р.И.,
Гуляй И.Э., Шалесная С.Я., Цыркунов В.М.

Влияние ретинола на развитие тиацетамид-
индуцированного фиброза у крыс

Травматология и ортопедия

Ходьков Е.К., Болобошко К.Б.

Сравнительная эффективность ингибиторов
фибринолиза при эндопротезировании коленного
сустава

Онкология

Державец Л.А., Красный С.А., Летковская Т.А.,
Карман А.В., Максимов Д.М., Бакунович В.А.,
Ванзиндо Е.И., Шиманец С.В.

Ранняя диагностика рака предстательной железы
с использованием ультразвуковой эластографии
сдвиговой волны

Лучевая диагностика, лучевая терапия

Руцкая И.А., Пиманов С.И.

Эхографическая характеристика ободочной кишки
у пациентов с псевдомембранозным колитом при
COVID-19

Клиническая иммунология, аллергология

Хоха Р.Н., Заводник Л.Б., Хоха А.М.,
Парамонова Н.С., Вежель О.В.

Сенсибилизация к молекулярным компонентам
аллергена клеща домашней пыли Der p1 и Der p2
у детей

Деркач Е.Ф., Аляхнович Н.С.

Эффективные биомаркеры в диагностике пищевой
аллергии на яблоко и их сравнительная оценка

CONTENTS

Anesthesiology and resuscitation

Lipnitski A.L., Marochkov A.V., Karpelev G.M.,
Lipnitskaya V.V.

Cortisol level in potential organ donors

Skin and venereal diseases

Miadzelets M.A.

Differential diagnosis of perioral dermatitis by means
of dermatoscopic method of examining

Infectious diseases

Kondratovich I.A., Andreev V.P., Kravchuk R.I.,
Gulyai I.E., Shalesnaya S.Ya., Tsyркunov V.M.

The effect of retinol on the development of
thioacetamide-induced fibrosis in rats

Traumatology and orthopedics

Khadzkou Y.K., Balaboshka K.B.

Comparative effectiveness of the fibrinolysis
inhibitors in knee replacement

Oncology

Derzhavets L.A., Krasny S.A., Letkovskaya T.A.,
Karman A.V., Maksimov D.M., Bakunovich V.A.,
Vanzindo E.I., Shimanets S.V.

Early diagnosis of prostate cancer with the use
of ultrasound shear wave elastography

Radiodiagnosis and radiotherapy

Rutskaya I.A., Pimanov S.I.

Echographic characteristics of the colon in patients
with pseudomembranous colitis in case of COVID-19

Clinical immunology, allergology

Khokha R.N., Zavodnik L.B., Khokha A.M.,
Paramonova N.S., Vezhel O.V.

Sensitization to molecular components of house-dust
mite allergen Der p1 and Der p2 in children

Dziarkach A.F., Aliakhnovich N.S.

Effective biomarkers in the diagnosis of apple allergy
and their comparative assessment

Реабилитация

Сирицына Ю.Ч., Сиваков А.П.

Обоснование комплексного лечения миофасциального синдрома шейно-плечевой локализации у пациентов с соматоформными вегетативными дисфункциями

Стоматология

**Мовсесян Н.А., Жильцов И.В., Кабанова А.А.,
Плотников Ф.В., Торосян Т.А.**

Анализ динамики распространенности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и изменения их чувствительности к антибиотикам

Педагогика и психология высшей школы

**Церковский А.Л., Гапова О.И., Скорикова Е.А.,
Петрович С.А., Касьян О.А., Мужиченко В.А.**

Особенности коммуникативной толерантности студентов лечебного факультета ВГМУ

Клинический случай

**Бердовская А.Н., Миклаш Н.В., Яхимчик А.И.,
Мотюк И.Н.**

Синдром Барта: краткий обзор и клинический случай

Некролог

Новости

Правила для авторов

Rehabilitation

91 Sirytsyna Y.Ch., Sivakov A.P.

The substantiation of complex treatment for myofascial syndrome of cervicobrachial localization in patients with somatoform autonomic dysfunctions

Dentistry

**99 Movsesyan N.A., Zhiltsov I.V., Kabanova A.A.,
Plotnikov P.V., Torosyan T.A.**

The dynamics analysis of maxillofacial infectious and inflammatory diseases causative agents prevalence and the changes in their sensitivity to antibiotics

Pedagogics and psychology of higher school

**110 Tserkovsky A.L., Gapova O.I., Skorikova E.A.,
Petrovich S.A., Kasyan O.A., Muzhichenko V.A.**

Features of communicative tolerance of VSMU medical students

Case from practice

**118 Biardouskaya H.M., Miklash N.V., Yakhimchyk H.I.,
Motyuk I.M.**

Barth's syndrome: brief review and clinical case

126 Obituary

128 News

130 Instructions for authors

УРОВЕНЬ КОРТИЗОЛА У ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ДОНОРОВ ОРГАНОВ

ЛИПНИЦКИЙ А.Л.^{1,2}, МАРОЧКОВ А.В.^{1,2}, КАРПЕЛЕВ Г.М.^{1,2}, ЛИПНИЦКАЯ В.В.³

¹Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилёв, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

³Могилёвская городская больница скорой медицинской помощи, г. Могилёв, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 7-13.

CORTISOL LEVEL IN POTENTIAL ORGAN DONORS

LIPNITSKI A.L.^{1,2}, MAROCHKOV A.V.^{1,2}, KARPELEV G.M.^{1,2}, LIPNITSKAYA V.V.³

¹Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

³Mogilev City Emergency Hospital, Mogilev, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):7-13.

Резюме.

В настоящее время необходимость назначения кортикостероидов для восстановления нормальной функции надпочечников у потенциальных доноров со смертью мозга (СМ) с целью кондиционирования функциональных систем перед забором органов остается неустановленной.

Целью данного исследования было провести анализ уровня кортизола у потенциальных доноров со смертью мозга перед изъятием органов и тканей для трансплантации.

Материал и методы. В проспективное пилотное исследование было включено 60 пациентов со смертью мозга. Средний возраст пациента со смертью мозга был равен 53,5 (48,5; 58,5) года, мужчин – 32 (53,3%), женщин – 28 (46,7%). Причиной смерти мозга были: внутримозговое кровоизлияние – у 30 (50%) пациентов, черепно-мозговая травма – у 10 (16,7%) пациентов, субарахноидальное кровоизлияние – у 7 (11,7%) пациентов, инфаркт головного мозга – у 13 (21,6%) пациентов. Уровень кортизола в крови определялся методом радиоиммунного анализа с использованием набора реактивов УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси» (Минск, Республика Беларусь).

Результаты. Уровень кортизола у пациентов со СМ был равен 422,8 (216,7; 687,1) нмоль/л. Ниже референтных значений уровень кортизола был у 11 (18,3%) пациентов со СМ, а выше – у 12 (20%) пациентов. Не было выявлено отличий между группами по уровню кортизола по следующим параметрам: артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота применения вазопрессорных лекарственных средств, доза вазопрессорного препарата, время от поступления пациента до момента констатации СМ, время наблюдения потенциального донора между двумя обследованиями консилиума, число эксплантированных органов для трансплантации.

Заключение. У потенциальных доноров со смертью мозга с низким уровнем кортизола показатели артериального давления и дозы вводимых вазопрессорных лекарственных средств статистически значимо не отличались от доноров с нормальным и повышенным уровнем кортизола.

Ключевые слова: кортизол, смерть мозга, потенциальный донор, донор органов, трансплантация.

Abstract.

Currently, the need for the administration of corticosteroids to restore the normal adrenal function in patients with brain death (BD) in order to condition the functional systems before organ harvesting remains unclear.

Objectives. To analyze the level of cortisol in potential donors with brain death before harvesting their organs and tissues for transplantation.

Material and methods. A prospective pilot study included 60 patients with brain death. The average age of a patient with brain death was 53.5 (48.5; 58.5) years, males – 32 (53.3%) years, females – 28 (46.7%) years. The causes of brain death were: intracerebral hemorrhage – in 30 (50%) patients, traumatic brain injury – in 10 (16.7%) patients, subarachnoid hemorrhage – in 7 (11.7%) patients, cerebral infarction – in 13 (21.6%) patients. The level of cortisol in the blood was

determined by the method of radioimmune assay using a set of reagents UP «PP IBC NAS of Belarus» (Minsk, Republic of Belarus).

Results. The cortisol level in patients with BD was 422.8 (216.7; 687.1) nmol/L. The level of cortisol was lower than the reference values in 11 (18.3%) patients with BD, and higher – in 12 (20%) patients. There were no differences between the groups in terms of cortisol level in the following parameters: arterial blood pressure, heart rate, frequency of vasopressors use, dose of vasopressors, time from the patient's admission to the moment of BD diagnosis, time of observation of a potential donor between two examinations of the council, the number of organs being harvested for transplantation.

Conclusions. In potential donors with brain death with low cortisol level, the indices of arterial blood pressure and the doses of injected vasopressors did not statistically significantly differ from those in donors with normal and elevated cortisol level.

Key words: cortisol, brain death, potential donor, organ donor, transplantation.

Значительная часть донорских органов может быть потеряна в связи с несвоевременной и недостаточной коррекцией различных нарушений систем организма, которые являются результатом произошедшей у пациента смерти головного мозга (СМ) [1]. В связи с этим, быстрое распознавание и купирование нарушений гомеостаза у пациента со смертью мозга может существенно увеличить число донорских органов и тканей, пригодных для трансплантации [2, 3].

Смерть мозга часто вызывает катехоламиновый шторм, за которым следует гемодинамическая нестабильность, приводящая к сердечно-сосудистому коллапсу. Без агрессивной лекарственной терапии наступает быстрое клиническое ухудшение состояния пациента со СМ, что может быть причиной для отказа от забора органов и тканей для трансплантации [4]. Нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может существенно утяжелять гемодинамическую нестабильность потенциальных доноров со смертью мозга.

На данный момент необходимость назначения кортикостероидов для восстановления нормальной функции надпочечников у пациентов со смертью мозга с целью кондиционирования функциональных систем перед забором органов остается неустановленной. В ряде протоколов по кондиционированию доноров показанием для назначения гормональной заместительной терапии является снижение фракции выброса левого желудочка менее 40% или гемодинамическая нестабильность, которая не купируется инфузионной терапией и требует введения высоких доз вазопрессоров [5, 6].

В настоящее время данные научных исследований противоречивы. В некоторых исследованиях у пациентов со смертью мозга имеется

надпочечниковая недостаточность, однако имеются и работы, где описывается и нормальная или даже повышенная функция надпочечников после смерти мозга [7, 8].

В связи с этим, целью нашего исследования было провести анализ уровня кортизола у потенциальных доноров со смертью мозга перед изъятием органов и тканей для последующей трансплантации.

Материал и методы

Исследование было проведено в рамках гранта Президента Республики Беларусь в здравоохранении (Распоряжение Президента Республики Беларусь от 19.01.2018 г., №32рп).

После получения разрешения Комитета по этике (№1/2018) нашего стационара в проспективное исследование было включено 60 потенциальных доноров со смертью мозга, находившихся в реанимационных отделениях Могилевской области.

Критериями включения в настоящее исследование были: основной диагноз: внутримозговое кровоизлияние (ВМК), черепно-мозговая травма (ЧМТ), субарахноидальное кровоизлияние (САК), инфаркт головного мозга (ГМ); наличие врачебного консилиума с итоговым заключением о смерти мозга; возраст потенциального донора от 18 до 65 лет.

Состояние смерти мозга (биологическая смерть) устанавливалось врачебным консилиумом учреждения здравоохранения в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами Республики Беларусь [9]. Во время консилиума проводилось два клинических обследования пациента, промежуток времени между которыми был не менее 6 часов.

Средний возраст потенциального донора со смертью мозга был равен 53,5 (48,5; 58,5) года, мужчин было 32 (53,3%), женщин – 28 (46,7%). Средняя масса тела была 80 (70; 90) кг, рост – 175 (167; 180) см, индекс массы тела – 26,6 (23,9; 30,1) кг/м². Причиной СМ у потенциального донора были: ВМК у 30 (50%) пациентов, ЧМТ – у 10 (16,7%) пациентов, САК – у 7 (11,7%) пациентов, инфаркт ГМ – у 13 (21,6%) пациентов. У 41 (68,3%) потенциального донора были выявлены следующие сопутствующие заболевания: ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа.

Состояние донора со смертью мозга оценивалось с применением клинических и лабораторно-инструментальных методов обследования. В данном исследовании нами определялись и анализировались следующие показатели: неинвазивное артериальное давление (систолическое (САД), диастолическое (ДАД) и среднее (СрАД)), частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), центральное венозное давление (ЦВД).

Анализ крови на содержание кортизола брали у потенциального донора сразу же после окончания консилиума по констатации СМ. Во время проведения интенсивной терапии и до констатации смерти мозга и взятия анализа крови на кортизол пациентам не вводили глюкокортикоидные лекарственные средства. Уровень кортизола в плазме определяли методом радиоиммунного анализа с применением реактивов УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси» (Минск, Республика Беларусь). Для данного метода нижний и верхний порог нормального уровня кортизола в плазме крови составляет 170-720 нмоль/л.

Статистический анализ полученных результатов был проведен с применением программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверка полученных данных на нормальность распределения была проведена с применением теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). В случае нормального распределения полученные данные представлялись средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$), а в случае распределения, отличного от нормального, данные представлялись в виде медианы и квартилей (Me (LQ; UQ)). С целью оценки значимости различий в трех группах использовали критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test), а для оценки значимости отличий качественных признаков применяли критерий χ^2 (Chi-square test). Оценка наличия

корреляции проводилась с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (Spearman rank, R). Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень кортизола после заключения консилиума о наличии смерти мозга у пациентов был равен 422,8 (216,7; 687,1) нмоль/л. Ниже референтных значений уровень кортизола был у 11 (18,3%) пациентов со СМ, а выше – у 12 (20%) пациентов. Временной промежуток от поступления пациента в стационар и до момента констатации смерти мозга (время до эксплантации) был равен 85,5 (70,5; 104) ч, временной промежуток наблюдения за потенциальным донором между двумя обследованиями консилиума по констатации СМ (длительность смерти мозга) – 34 (27; 47) ч (минимальное время 10 ч, максимальное – 100 ч).

Параметры гемодинамики во время забора анализа на кортизол были следующими: САД было равно 129 (115; 140) мм рт.ст., ДАД – 80 (70; 90) мм рт.ст., СрАД – 94 (86,7; 104,7), ЧСС – 86 (78; 99) уд/мин, SpO₂ – 99 (98; 99) %, ЦВД – 8 (6; 9) см вод.ст., температура тела – 36,7 (36,5; 37) °C. Только у 9 (15%) потенциальных доноров не было отмечено гипотензии, что является следствием патогенеза СМ. В остальных случаях у потенциальных доноров артериальное давление поддерживалось непрерывным введением дофамина в дозе 6 (5; 8) мкг/кг/мин и/или норэпинефрина – 0,09 (0,06; 0,18) мкг/кг/мин.

Всего у 60 потенциальных доноров была проведена эксплантация 138 органов для трансплантации (в среднем 2 (2; 3) органа у одного донора). У 53 (88,3%) доноров была проведена эксплантация почек, у 23 (38,3%) доноров – эксплантация печени, у 3 (5%) – эксплантация сердца и у 2 (3,3%) доноров – эксплантация легких.

Не было выявлено корреляции между уровнем кортизола у пациента со смертью мозга и такими параметрами, как: возраст ($R = -0,02$, $p = 0,89$), масса тела ($R = 0,04$, $p = 0,74$), ИМТ ($R = 0,12$, $p = 0,37$), пол ($R = -0,19$, $p = 0,15$), причина смерти мозга ($R = -0,09$, $p = 0,5$), потребность в титровании вазопрессорных лекарственных средств ($R = 0,19$, $p = 0,15$), доза титрования дофамина ($R = -0,05$, $p = 0,8$), доза титрования норэпинефрина ($R = -0,18$, $p = 0,22$), время от поступления пациента до момента констатации СМ ($R = -0,15$, $p = 0,32$), время наблюдения потенциального до-

нора между двумя обследованиями консилиума ($R=-0,23$, $p=0,12$). Уровень кортизола у потенциальных доноров с ЧМТ был равен 414,4 (286,7; 921,1) нмоль/л, у доноров с нарушениями мозгового кровообращения (ВМК, САК, инфаркт ГМ) – 427,9 (212,7; 664,1) нмоль/л ($p>0,1$).

В зависимости от уровня кортизола все потенциальные доноры были разделены на 3 группы: низкий (группа 1, $n=11$), нормальный (группа 2, $n=37$) и высокий (группа 3, $n=12$) уровень кортизола (табл. 1). Проведенный статистический анализ показал отсутствие различий между указанными группами по величине САД (127 (105; 140) мм рт.ст., 129,5 (116,5; 130,5) мм рт.ст. и 128 (120; 145) мм рт.ст.), СрАД (100 (85; 110) мм рт.ст., 94,5 (88; 103,3) мм рт.ст. и 93,3 (88,5; 108,3) мм рт.ст.) и ДАД (80 (73; 92) мм рт.ст., 80 (70; 90) мм рт.ст. и 80 (72,5; 91,5) мм рт.ст.) в группе с низким, нормальным и высоким уровнем кортизола соответственно, $p>0,1$. Также отсутствовали значимые различия между группами по вводимым дозам вазопрессорных лекарственных средств: дофамин – 5,8 (4; 6) мкг/кг/мин, 6 (5; 8) мкг/кг/мин и 6,5 (5; 8) мкг/кг/мин; норэпинефрин – 0,08 (0,07; 0,1) мкг/кг/мин, 0,1 (0,05; 0,21) мкг/кг/мин и 0,08 (0,06; 0,13) мкг/кг/мин в группе с низким, нормальным и высоким уровнем кортизола соответственно, $p>0,1$.

Обсуждение

Таким образом, в данном исследовании было показано, что только у 18,3% пациентов со

смертью мозга уровень кортизола был ниже референтных значений.

Наличие нормальных показателей кортизола у доноров со смертью мозга может объясняться сохранением у них функции передней доли гипофиза. Сохранение функции передней доли гипофиза у доноров со смертью мозга в настоящий момент связывают с его особенностью кровоснабжения. Известно, что гипофиз кровоснабжается гипофизарными артериями, которые отходят из экстрадуральной части внутренней сонной артерии. При смерти мозга внутричерепной кровотока останавливается в полости, ограниченной твердой мозговой оболочкой, при этом кровотока в экстрадуральном участке внутренней сонной артерии может быть сохранен [10]. Однако, при этом, сам факт сохранения функции части гипофиза не ставит под сомнение наличие у пациента смерти головного мозга. В нашем исследовании было показано, что у 61,7% доноров со смертью мозга длительностью 34 (27; 47) ч наблюдалась сохраненная функция передней доли гипофиза. Наличие у донора остановки кровообращения в головном мозге (основной патофизиологический признак смерти мозга) в течение более длительного периода не было связано с более низким уровнем кортизола в плазме. Также в исследовании не было выявлено других показателей, которые предсказывали бы сохранение функции передней доли гипофиза у потенциального донора.

Повреждение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, происходящее после

Таблица 1 – Сравнение основных показателей потенциального донора в трех группах, Ме (25%; 75%)

Параметры	Группа 1, $n=11$	Группа 2, $n=37$	Группа 3, $n=12$	p^*
САД, мм рт. ст.	127 (105; 140)	129,5 (116,5; 130,5)	128 (120; 145)	$>0,1$
ДАД, мм рт. ст.	80 (73; 92)	80 (70; 90)	80 (72,5; 91,5)	$>0,1$
СрАД, мм рт. ст.	100 (85; 110)	94,5 (88; 103,3)	93,3 (88,5; 108,3)	$>0,1$
ЧСС, уд/мин	86 (72; 89)	87 (80; 100)	87 (71; 120)	$>0,1$
SpO ₂ , %	99,5 (98; 100)	99 (98; 99)	98,5 (98; 99)	$>0,1$
ЦВД, см вод. ст.	8 (6; 9)	8 (6; 9)	7 (4; 8,5)	$>0,1$
Температура тела, °C	36,7 (36,6; 36,8)	36,7 (36,5; 37,0)	36,7 (36,6; 37,0)	$>0,1$
Титрование вазопрессоров, п (%)	8 (72,7)	31 (83,8)	12 (100)	$>0,1^{**}$
Норэпинефрин, мкг/кг/мин	0,08 (0,07; 0,1)	0,1 (0,05; 0,21)	0,08 (0,06; 0,13)	$>0,1$
Дофамин, мкг/кг/мин	5,8 (4; 6)	6 (5; 8)	6,5 (5; 8)	$>0,1$
Время до эксплантации, ч	96 (85,5; 150,5)	78 (66,5; 100)	89,8 (78,5; 94,5)	$>0,1$
Длительность СМ, ч	39,5 (33; 56,5)	33,8 (25,5; 42,5)	35 (23,5; 48)	$>0,1$
Число изъятых органов, п	2 (2; 3)	2 (2; 3)	3 (2; 3)	$>0,1$

Примечание: * – применяли критерий Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test); ** – применяли критерий χ^2 (Chi-square test).

смерти мозга, может характеризоваться наличием у потенциального донора недостаточности надпочечников [11]. Введение стрессовых доз кортикостероидов теоретически может улучшить гемодинамическую стабильность пациента со смертью мозга и, вероятно, увеличить число органных заборов у потенциальных доноров. Однако в нашем исследовании в группе потенциальных доноров с низким уровнем кортизола не было получено отличий в величине показателей артериального давления и вводимых доз вазоактивных лекарственных средств с группами с нормальным и повышенным уровнем кортизола. Число эксплантированных органов в группе с низким уровнем содержания кортизола также не отличалось от остальных групп. Ранее в одном из исследований было показано, что уровень кортизола у доноров с острой гипотензией находился в пределах нормы, а введение им гидрокортизона не приводило к увеличению сердечного выброса или снижению дозы титрования добутинамина [12].

Смерть мозга также характеризуется катехоламинергическим штормом, сопровождающимся высвобождением провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8, которые могут быть связаны с плохими исходами у пациентов со смертью мозга [13]. Подавление этой воспалительной реакции кортикостероидами, возможно, может обеспечить лучшие результаты трансплантаций органов. Хотя данное предположение также остается неясным, так как результаты проводимой глюкокортикостероидной терапии у пациентов со СМ значительно варьируются в зависимости от эксплантации и трансплантации конкретного органа [7].

В данном исследовании нами не оценивалось влияние уровня кортизола у донора со смертью мозга на эффективность трансплантации забранных органов у реципиентов. Также ограничением данного исследования является взятие анализа на кортизол в разное время суток. Однако на данный момент не установлено, влияет ли на уровень кортизола в крови пациента со смертью мозга время забора анализа.

Результаты нашего исследования еще раз продемонстрировали, что истинный метаболизм и фармакокинетика кортизола остаются до конца не изученными не только у пациентов в критическом состоянии, но и у пациентов со смертью мозга [14]. В связи с этим, необходимы дальнейшие исследования по изучению влияния кондиционирования функциональных систем потенци-

ального донора со смертью мозга на результаты трансплантаций у реципиентов.

Заключение

Уровень кортизола у доноров со смертью мозга был равен 422,8 (216,7; 687,1) нмоль/л, ниже референтных значений уровень кортизола был у 11 (18,3%) потенциальных доноров.

У потенциальных доноров со смертью мозга с низким уровнем кортизола показатели артериального давления и дозы вводимых вазопрессорных лекарственных средств статистически значимо не отличались от доноров с нормальным и повышенным уровнем кортизола.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Исследование проводилось в рамках гранта Президента Республики Беларусь в здравоохранении «На разработку и внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и кондиционирования функциональных систем умершего донора в целях повышения эффективности кондиционирования и последующей трансплантации органов и тканей» (Распоряжение Президента Республики Беларусь от 19 января 2018 г., №32рп).

Information about the source of support in the form of grants, equipment, medicinal agents. The study was carried out within the framework of the grant of the President of the Republic of Belarus in healthcare «For the development and implementation into clinical practice of new methods of diagnosing and conditioning of the functional systems of a deceased donor in order to increase the efficiency of conditioning and subsequent transplantation of organs and tissues» (Order of the President of the Republic of Belarus dated 19 January, 2018, No. 32 rp).

Литература

1. Организация службы трансплантации печени в Республике Беларусь / О. О. Руммо [и др.] // Трансплантология. – 2010. – № 1. – С. 68–72.
2. Щастный, А. Т. Достижения и проблемы трансплантологии на современном этапе / А. Т. Щастный, Е. В. Михневич // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 7–16.
3. Липницкий, А. Л. Оценка функциональных систем потенциальных доноров органов для трансплантации, перед констатацией смерти мозга / А. Л. Липницкий, А. В. Марочков, И. Я. Савостенко // Хирургия Беларуси на современном этапе : материалы XVI съезда хирургов Респ.

Беларусь и Респ. науч.-практ. конф. «Хирургия Беларуси на современном этапе» (Гродно, 1–2 нояб. 2018 г.): в 2 ч. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. ассоц. хирургов, Учреждение образования «Гродненский гос. мед. ун-т»; под ред. Г. Г. Кондратенко. – Гродно, 2018. – С. 320–322.

4. Применение реогепатографии у потенциального донора для оценки функции печеночного графта / А. Л. Липницкий [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 53–61.
5. Виноградов, В. Л. Ведение потенциального донора со смертью мозга (часть 1) / В. Л. Виноградов // Трансплантология. – 2014. – № 3. – С. 23–31.
6. Принципы интенсивной терапии донора со смертью мозга / С. К. Сергиенко [и др.] // Вестн. трансплантологии и искусств. органов. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 72–79.
7. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review / S. Dupuis [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2014 Sep. – Vol. 113, N 3. – P. 346–359.
8. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors / I. Dimopoulou [et al.] // Crit. Care Med. – 2003 Apr. – Vol. 31, N 4. – P. 1113–1117.
9. Об утверждении Инструкции о порядке констатации

смерти и признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 июля 2002 г. № 47 : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 20 дек. 2008 г., № 228 // Бизнес-инфо. Аналитическая правовая система [Электронный ресурс] / ООО «Профессиональные правовые системы». – Минск, 2021.

10. Диагностика смерти мозга / под ред. И. Д. Стулина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
11. Free cortisol and accuracy of total cortisol measurements in the diagnosis of adrenal insufficiency in brain-dead patients / A. Nicolas-Robin [et al.] // Anesthesiology. – 2011 Sep. – Vol. 115, N 3. – P. 568–574.
12. Value of hormonal treatment with triiodothyronine and cortisone in brain dead patients / J. Mariot [et al.] // Ann. Fr. Anesth Reanim. – 1991. – Vol. 10, N 4. – P. 321–328.
13. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy / R. V. Venkateswaran [et al.] // Transplantation. – 2009 Aug. – Vol. 88, N 4. – P. 582–588.
14. Reduced cortisol metabolism during critical illness / E. Boonen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013 Apr. – Vol. 368, N 16. – P. 1477–1488.

Поступила 28.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Rummo OO, Dziadzko AM, Fedoruk AM, Shcherba AE, Minov AF. Organization of a liver transplant service in the Republic of Belarus. Transplantologia. 2010;(1):68-72. (In Russ.)
2. Shchastnyi AT, Mikhnevich EV. Achievements and problems of transplantation at the present stage. Vestn VGMU. 2018;17(5):7-16. (In Russ.)
3. Lipnitskii AL, Marochkov AV, Savostenko Ila. Assessment of the functional systems of potential organ donors for transplantation, before ascertaining brain death. V: M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Belorus assots khirurgov, Uchrezhdenie obrazovaniia «Grodenskii gos med. un-t»; Kondratenko GG, red. Khirurgiia Belarusi na sovremennom etape: materialy KhVI s"ezda khirurgov Resp Belarus' i Resp nauch-prakt konf «Khirurgiia Belarusi na sovremennom etape» (Grodno, 1–2 noiab 2018 g.): v 2 ch. Grodno, RB; 2018. P. 320-2. (In russ.)
4. Lipnitskii AL, Tochilo SA, Marochkov AV, Borisov OL, Antipenko AA. Application of reohepatography in a potential donor to assess the function of the hepatic graft. Vestn VGMU. 2020;19(4):53-61. (In russ.)
5. Vinogradov VL. Management of a Potential Brain Death Donor (Part 1). Transplantologia. 2014;(3):23-31. (In Russ.)
6. Sergienko SK, Reznik EN, Pustovalov AA, Loginov IV. Principles of Intensive Care for a Brain Death Donor. Vestn Transplantologii Ikusstv Organov. 2010;12(4):72-9. (In russ.)
7. Dupuis S, Amiel J-A, Desgroseilliers M, Williamson DR, Thiboutot Z, Serri K, et al. Corticosteroids in the management of brain-dead potential organ donors: a systematic review. Br J Anaesth. 2014 Sep;113(3):346-59. doi: 10.1093/bja/aeu154
8. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Anthi A, Milou E, Ilias

I, Stavrakaki K, et al. High prevalence of decreased cortisol reserve in brain-dead potential organ donors. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1113-7. doi: 10.1097/01.CCM.0000059644.54819.67

9. On approval of the Instruction on the procedure for establishing death and invalidating the resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated July 2, 2002 No. 47: postanovlenie M-va zdravookhraneniia Resp Belarus', 20 dek 2008 g, № 228. V: ООО «Professional'nye pravovye sistemy». Biznes-info. Analiticheskaia pravovaiia sistema [Elektronnyi resurs]. Minsk, RB; 2021. (In russ.)
10. Stulina ID, red. Diagnosing brain death. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2010. 112 p. (In Russ.)
11. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Darnal E, Riou B, Langeron O. Free cortisol and accuracy of total cortisol measurements in the diagnosis of adrenal insufficiency in brain-dead patients. Anesthesiology. 2011 Sep;115(3):568-74. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822a702f
12. Mariot J, Jacob F, Voltz C, Perrier JF, Strub P. Value of hormonal treatment with triiodothyronine and cortisone in brain dead patients. Ann Fr Anesth Reanim. 1991;10(4):321-8. doi: 10.1016/s0750-7658(05)80806-8
13. Venkateswaran RV, Dronavalli V, Lambert PA, Steeds RP, Wilson IC, Thompson RD, et al. The proinflammatory environment in potential heart and lung donors: prevalence and impact of donor management and hormonal therapy. Transplantation. 2009 Aug;88(4):582-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181b11e5d
14. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, et al. Reduced cortisol metabolism during critical illness. N Engl J Med. 2013 Apr;368(16):1477-88. doi: 10.1056/NEJMoa1214969

Submitted 28.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Липницкий А.Л. – к.м.н., заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница; ассистент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Марочков А.В. – д.м.н., профессор, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Карпелев Г.М. – к.м.н., заведующий изотопной лабораторией, Могилёвская областная клиническая больница; ассистент филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7108-6743>;

Липницкая В.В. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, Могилёвская городская больница скорой медицинской помощи,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2412-6655>.

Information about authors:

Lipnitski A.L. – Candidate of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator, head of the department for taking organs and tissues for transplantation, Mogilev Regional Clinical Hospital; lecturer of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>;

Marochkov A.V. – Doctor of Medical Sciences, professor, anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev Regional Clinical Hospital; professor of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>;

Karpelev G.M. – Candidate of Medical Sciences, physician of radionuclide diagnostics, head of the isotope laboratory, Mogilev Regional Clinical Hospital; lecturer of the affiliated branch of the Chairs of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining and Hospital Surgery of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7108-6743>;

Lipnitskaya V.V. – anesthesiologist-resuscitator of the anesthesiology and resuscitation department, Mogilev City Emergency Hospital,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2412-6655>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 212016, г. Могилев, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12, Могилёвская областная клиническая больница, отделение по координации забора органов и тканей для трансплантации. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Липницкий Артур Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 212016, Mogilev, 12 Belynitsky-Birula str., Mogilev Regional Clinical Hospital, the department for taking organs and tissues for transplantation. E-mail: Lipnitski.al@gmail.com – Artur L. Lipnitski.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРИОРАЛЬНОГО ДЕРМАТИТА С ПОМОЩЬЮ ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ

МЯДЕЛЕЦ М.О.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 14-22.

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PERIORAL DERMATITIS BY MEANS OF DERMATOSCOPIC METHOD OF EXAMINING

MIADZELETS M.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):14-22.

Резюме.

Диагноз периорального дерматита сравнительно легко устанавливается при наличии типичной клинической картины, характеризующейся ограниченной эритемой вокруг рта, на фоне которой имеются папулы, микропапулы, папулопустулы и папуловезикулы. Однако по сравнению с другими розацеаподобными дерматозами, такими как розацеа и демодекс-фолликулит, могут возникать затруднения, особенно при наличии нетипичной или стёртой клинической картины. Несмотря на то, что указанные заболевания имеют отличительную клиническую картину и патогенетические механизмы, видимые признаки схожести, совпадения некоторых путей патогенеза, а также проблематичность проведения биопсии на коже лица у пациентов нередко усложняют постановку диагноза.

По этой причине немаловажное значение придаётся неинвазивным методам диагностики, в частности дерматоскопическому исследованию. Несмотря на невысокие увеличение и разрешающую способность, данный метод позволяет оценить строение кожи в трехмерном изображении на достаточно большом участке без ее повреждения.

В результате дерматоскопического исследования 49 пациентов с периоральным дерматитом и у 54 пациентов с другими розацеаподобными дерматозами лица (20 пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа, 22 с папуло-пустулезным подтипом розацеа и 12 пациентов с демодексом) определены наиболее значимые для дифференциальной диагностики дерматоскопические критерии периорального дерматита: розовый фон, обусловленный наличием эритемы (69%), многочисленные микропапулы (53%) и микропустулы (31%) розового цвета, наличие тонких линейно-извитых сосудов (39%) и незначительные фолликулярные нарушения (39%). Выделенные дерматоскопические признаки могут оказать существенную помощь в дифференциальной диагностике периорального дерматита от других дерматозов лица.

Ключевые слова: периоральный дерматит, дерматоскопические признаки, дифференциальный диагноз.

Abstract.

The diagnosis of perioral dermatitis is relatively easy to make in the presence of a typical clinical picture, characterized by the limited erythema around the mouth, at the background of which there are papules, micropapules, papulopustules and papulovesicles. However, in case of other rosacea-like dermatoses, such as rosacea and demodex folliculitis, difficulties can arise, especially in the presence of an atypical or a blurred clinical picture. Despite the fact that these diseases have a distinctive clinical picture and pathogenetic mechanisms, visible signs are similar, coincidence of some pathways of pathogenesis, as well as the problematical character of biopsy on the skin of the face in patients often complicate the diagnosis making.

For this reason, great importance is attached to non-invasive diagnostic methods, dermatoscopic examination in particular. Despite the low magnification and resolution, this method makes it possible to assess the structure of the skin in a three-dimensional image over a sufficiently large area without damaging it.

As a result of the dermatoscopic examination of 49 patients with perioral dermatitis and 54 patients with other rosacea-like dermatoses of the face (20 patients with erythematous-telangiectatic subtype of rosacea, 22 - with papulopustular rosacea subtype and 12 patients with demodicosis), the most significant for differential diagnosis dermatoscopic criteria of perioral dermatitis have been found: pink background due to the presence of erythema (69%), numerous pink micropapules (53%) and micropustules (31%), the presence of thin linearly tortuous vessels (39%) and minor follicular disorders (39%). The determined dermatoscopic features can be of a significant help in the differential diagnosis of perioral dermatitis from other dermatoses of the face.

Key words: perioral dermatitis, dermatoscopic signs, differential diagnosis.

Периоральный дерматит (ПД) (L71.0) – это хронический рецидивирующий дерматоз лица, широко распространённый среди молодых женщин, этиология и патогенез которого до настоящего времени остаются невыясненными [1, 2].

Диагноз заболевания сравнительно легко устанавливается при наличии типичной клинической картины. Как правило, она представлена эритемой, микропапулами, микропустулами, реже папулами, пустулами и папуловезикулами, которые локализуются в области подбородка, щёк и глаз [3, 4]. С вульгарными угрями, себорейным дерматитом, аллергическим или ирритантным дерматитами, грамотрицательным фолликулитом, которые так же, как и ПД, локализуются на лице, дифференциальная диагностика не вызывает сложностей. Однако по сравнению с другими розацеаподобными дерматозами, такими как розацеа и демодекс-фолликулит, могут возникать затруднения, особенно при наличии нетипичной или стёртой клинической картины. Данные заболевания имеют некоторые видимые признаки схожести несмотря на то, что отличаются клинической картиной и патогенетическими механизмами (табл. 1).

В отличие от периорального дерматита, розацеа проявляется у пациентов женского пола на третьем – четвёртом десятилетиях жизни. Мужчины также подвержены данному заболеванию, однако у них оно встречается гораздо реже и протекает более агрессивно, приводя к гиперплазии сальных желез и формированию фим [5].

Патогенез розацеа, как и периорального дерматита, до конца не выяснен, однако ведущую роль в возникновении заболевания играют сосудистые нарушения [5, 6], воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, а также патологии эндокринной и иммунной систем [7].

Наличие клещей *Demodex folliculorum* нередко провоцирует возникновение розацеа, а также усугубляет его течение [8, 9]. Обнаружение

клещей данного вида при микроскопическом и гистологическом исследованиях, а также эффективность таких противопаразитарных препаратов, как бензилбензоат, гексахлороциклогексан и метронидазол, в лечении розацеа подтверждают это предположение.

Негативное влияние солнца и тепла, а также потребление алкогольных напитков и острой пищи на течение розацеа аналогично таковому при периоральном дерматите [7]. Генетическая предрасположенность к розацеа на данный момент не доказана, однако нередко случаи возникновения в семье более одного случая развития заболевания.

Развитие розацеа происходит в несколько стадий: эритематозно-телеангиэктатическая, папуло-пустулёзная и фиматозная. Каждая стадия характеризуется типичной клинической картиной, начиная от стойкой эритемы, заканчивая обезображивающими фиматозными разрастаниями. Стадийность протекания является важной отличительной чертой розацеа, которая не характерна для периорального дерматита [10].

Дифференциальный диагноз с демодекс-фолликулитом также нередко вызывает проблемы в связи со схожестью морфологических элементов и их локализацией. Клиническая картина демодекоза (син. демодекс-фолликулит) представлена папулами, пустулами, а также так называемой шершавостью кожи, которые локализуются одностороннее и имеют ассиметричное расположение с локализацией на щёках, крыльях носа, веках, ресницах и бровях [11].

Патогенез демодекоза в значительной степени невыяснен. Заболевание характеризуется появлением папул и пустул вокруг устьев волосяных фолликулов, а также выраженным отрубевидным шелушением. Следует напомнить, что при периоральном дерматите высыпания представлены микропапулами, микропустулами и микровезикулами. Субъективно при демодекозе

Таблица 1 – Дифференциальная диагностика периорального дерматита с другими розацеаподобными дерматозами

Признаки	Периоральный дерматит	Розацеа	Демодекс-фолликулит
Патогенез	Поражение пушковых волосяных фолликулов	Заболевание сосудистой системы и соединительной ткани	Поражение фолликул сальных желез клещами-железницами
Предрасположенность	Атопическая	Иногда генетическая	Генетическая
Чувствительность к свету	Имеется	Отмечается иногда	Отмечается иногда
Провоцирующие факторы	Увлажняющие средства, местные стероиды, пероральные контрацептивы, гормональные дисфункции, солнце	Солнце, влажность, стрессы, алкоголь, горячие напитки, повышенная температура окружающей среды	Иммунодефицит, стресс, авитаминоз, другие заболевания кожи (себорея, угревая сыпь) и эндокринной системы (сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга), частое использование косметических средств, применение лекарственных препаратов, приводящих к снижению иммунитета, нарушения в иммунной системе
Начало заболевания	Быстрое	Постепенное	Преимущественно постепенное
Стадийность	Отсутствует	Стадийный процесс: эритема, папулы/пустулы, узлы/кисты, ринофима	Отсутствует
Течение	Монотонное	Рецидивирующее	Монотонное/ рецидивирующее
Первичные элементы	Микропапулы, микропустулы, папуловезикулы	Папулы, пустулы, узлы, эритема	Папулы, пустулы, отрубевидное шелушение
Поражение глаз	Не отмечается	Блефарит, халазион, конъюнктивит, ирит, иридоциклит, кератит	Блефароконъюнктивит, эписклерит, кератит, серозный ирит
Локализация высыпаний	Периоральная область, подбородок, назолабиальная область	Центрофациальная, щёки, нос, лоб, подбородок	Односторонние, ассиметричное расположением высыпаний с локализацией на веках, ресницах, бровях, щеках, крыльях носа
Экстрафациальная локализация	Нет	Имеется (область декольте, волосистая часть головы, шея)	Нет
Возраст заболевания	20-30 лет	После 40 лет	После 40 лет
Пол (жен/муж)	12:1	3:1	1:1
Эритема	Слабая, розовая бледная, незаметная	Выраженная, тёмно-красная, диффузная, сливающаяся	Отсутствует
Папулы	Мало, крошечные, цвета кожи	Несколько, умеренно выраженные, диссеминированные	Несколько, умеренно выраженные, диссеминированные
Шелушение	Слабое, тонкое, едва видимое	Умеренное, заметное	Умеренное, заметное

беспокоит зуд, жжение, чувство стянутости кожи и слабо выраженная болезненность в области высыпаний, что не является характерным для периорального дерматита [12].

При постановке диагноза демодекоза, как и ПД, в первую очередь учитываются клинические проявления. Важно учитывать, что при обнаружении *Demodex folliculorum* в количестве менее 5 особей в поле зрения микроскопа и отсутствии характерной клинической картины рассматривается как вариант носительства [12].

Несмотря на то, что описанные выше заболевания имеют отличную клиническую картину и патогенетические механизмы, видимые признаки схожести, совпадения некоторых путей патогенеза, а также проблематичность проведения биопсии на коже лица у пациентов нередко усложняют постановку диагноза [13].

По этой причине немаловажное значение придаётся неинвазивным методам диагностики, в частности дерматоскопическому исследованию. Дерматоскопия – относительно новый метод визуализации, который позволяет изучать строение кожи при десятикратном увеличении без её повреждения. В настоящее время его используют для исследования волос (трихоскопия), ногтей (онихоскопия) и кожных инвазий [13, 14].

Дерматоскопическая картина периорального дерматита в настоящий момент мало изучена, но достаточно подробно описаны дерматоскопические особенности розацеа (сосудистые многоугольные структуры, наличие фолликулярных пробок, белые или желтоватые чешуйки, оранжевые или желтоватые участки, расширенные фолликулы и фолликулярные пустулы) и демодекоза (визуализация хвоста демодекса – студенистой беловато-кремовой нити длиной 1-3 мм, фолликулярные отверстия *Demodex* с круглыми аморфными сероватыми / светло-коричневыми пробками, окруженными эритематозным ореолом [15].

Знание особенностей дерматоскопической картины периорального дерматита, розацеа и демодекоза может оказать значительную помощь в дифференциальной диагностике данных заболеваний.

Цель исследования – провести на основании клинической и дерматоскопической картин дифференциальную диагностику периорального дерматита с другими розацеаподобными дерматозами лица.

Материал и методы

Обследовано 103 пациента: 49 – с периоральным дерматитом, 42 – с розацеа, 12 – с демодекс-фолликулитом). Все обследованные пациенты находились на стационарном и амбулаторном лечении в кожном и поликлиническом отделении Витебского областного клинического центра дерматовенерологии и косметологии.

Помимо клинического обследования и сбора анамнеза, были исследованы дерматоскопические изображения, которые были получены с помощью аппарата «дерматоскоп» HEINE OPTOTECNIK DELTA 20 со светодиодным освещением (увеличение 10).

Дерматоскопическая картина оценивалась по следующим критериям: 1) цвет фона: бледно-розовый, розовый или красный; 2) фолликулярные нарушения: размер фолликулов, наличие пробки, размер, цвет; 3) папулы (наличие, размер и цвет), г) пустулы (наличие, размер и цвет экссудата), д) сосудистые изменения (наличие, форма и ширина сосудов) [3, 16, 17].

Статистическая обработка данных проводилась в программах Excel, Statistica 10 и пакете статистических программ Statistics 22. Связь между категориальными признаками дерматоскопии определялась путём анализа таблиц сопряжённости: точный критерий Фишера использовался для таблиц 2х2, критерий χ^2 Пирсона для таблиц большей размерности. Уровень значимости для проверки каждой из гипотез принимали равным 0,05 [3, 18, 19].



Рисунок 1 – Клиническая картина периорального дерматита.

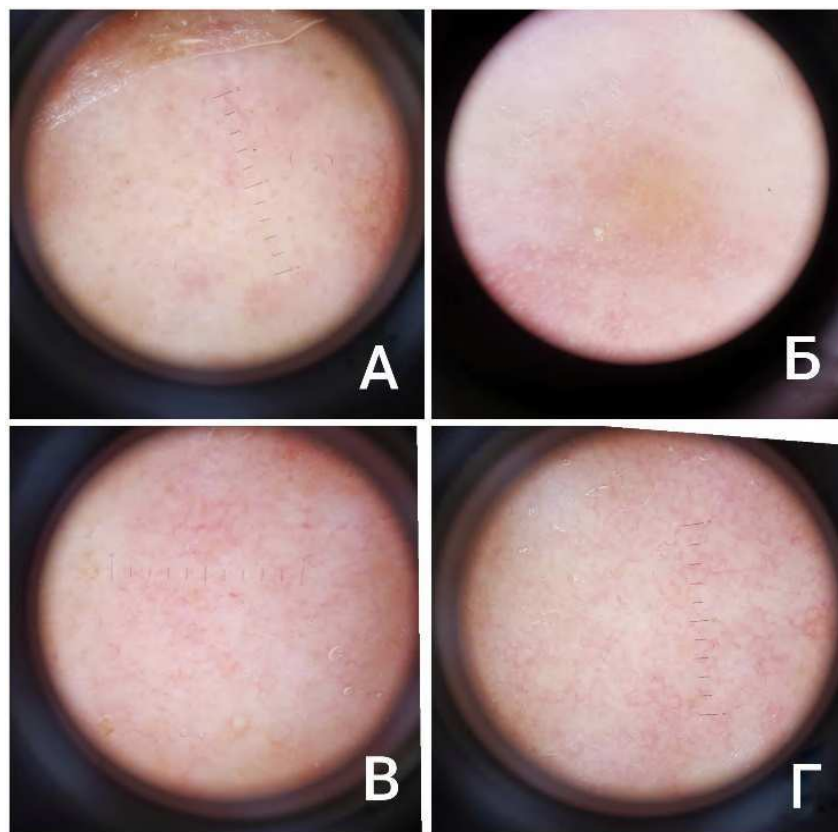


Рисунок 2 – Дерматоскопическая картина периорального дерматита.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина периорального дерматита была представлена множественными невоспалительными микропапулами диаметром около 1-3 мм бледно-розового, реже красного цвета, а также выраженной эритемой (рис. 1). Реже отмечались микропустулы, микровезикулы и папулосквамозные высыпания. Телеангиэктазии отсутствовали. Локализация высыпаний преимущественно в области вокруг рта (периоральная), реже вокруг глаз (периорбитальная).

При дерматоскопическом исследовании периорального дерматита наиболее часто наблюдались следующие признаки: розовый цвет фона (69%) (рис. 2б); незначительные фолликулярные нарушения – нормальные устья фолликулов (61%), отсутствие фолликулярных пробок у большинства пациентов (61%) или светло-жёлтый цвет при их наличии (31%); наличие микропапул (53%) бледно-розового (31%) или розового цвета (22%) и микропустул (31%) с белым экссудатом (29%); отсутствие сосудистых изменений (57%) или наличие тонких линейно-извитых сосудов (39%) (рис. 2а, в, г).

Клиническая картина эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа характеризовалась незначительной эритемой бледно-розового или красного цвета и многочисленными расширенными поверхностными сосудами – телеангиэктазиями (рис. 3а). Клиническая картина папуло-пустулёзного подтипа розацеа была представлена многочисленными красными или розовыми папулами и пустулами, бледно-розовой или красной эритемой и нередко телеангиэктазиями. Локализация высыпаний при обоих подтипах розацеа: лоб, нос, щёки и подбородок (рис. 3б).

У пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим подтипом розацеа отмечалась дерматоскопическая картина, представленная бледно-розовым фоном (90%), нормальными устьями фолликулов (75%) с отсутствующими фолликулярными пробками (65%) либо присутствующими в незначительном количестве жёлтого цвета (35%). Папулы отсутствовали у большинства пациентов (95%), как и пустулы (90%). Сосудистые нарушения наблюдались у 100% пациентов в виде линейно-извитых сосудов (90%) и линейно-прямых (10%) (рис. 4а, б).

При дерматоскопическом исследовании па-

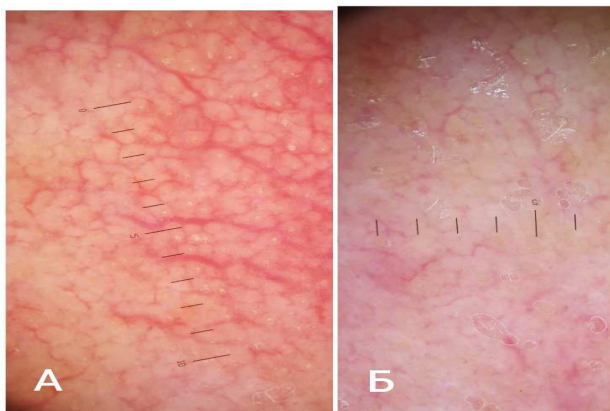


Рисунок 3 – Клиническая картина эритематозно-телеангиэктатического и папуло-пустулёзного подтипов розацеа.

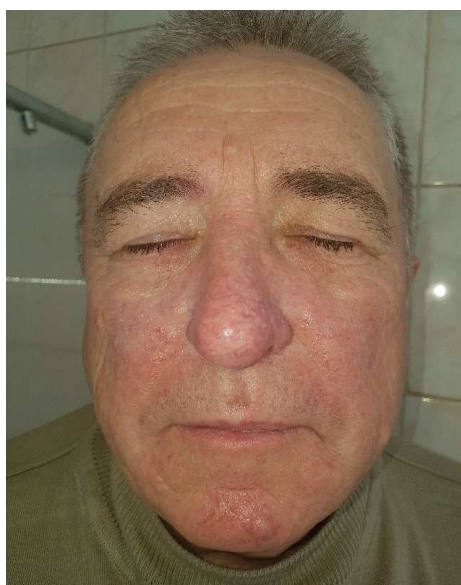


Рисунок 4 – Дерматоскопическая картина эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа.

пуло-пустулёзного подтипа розацеа отмечались: бледно-розовый фон (50%), расширенные устья фолликулов (68%), крупные фолликулярные пробки коричневого цвета (55%), наличие крупных папул (82%) розового цвета (41%) и пустул (27%) с жёлтым экссудатом (23%). У большинства пациентов наблюдались линейно-извитые сосуды (77%) (рис. 5а, б). Нередко отмечалось наличие светлых чешуек.

Клиническая картина демодекс-фолликулита была представлена преимущественно односторонним расположением фолликулярных папул на коже щек и области глаз. Нередко наблюдались папулопустулы и питириазиформное

шелушение. Фон бледно-розовый (рис. 6).

Дерматоскопические особенности характеризовались расширенными фолликулярными устьями (75%), крупными фолликулярными пробками жёлтого цвета (42%) (рис. 7а) и наличием розового фона (58%) (рис. 7б). Папулы присутствовали у 83% пациентов, пустулы у 58%. У большинства пациентов сосудистые изменения отсутствовали (58%). У 17% пациентов были обнаружены демодекозные «хвосты», которые высо-

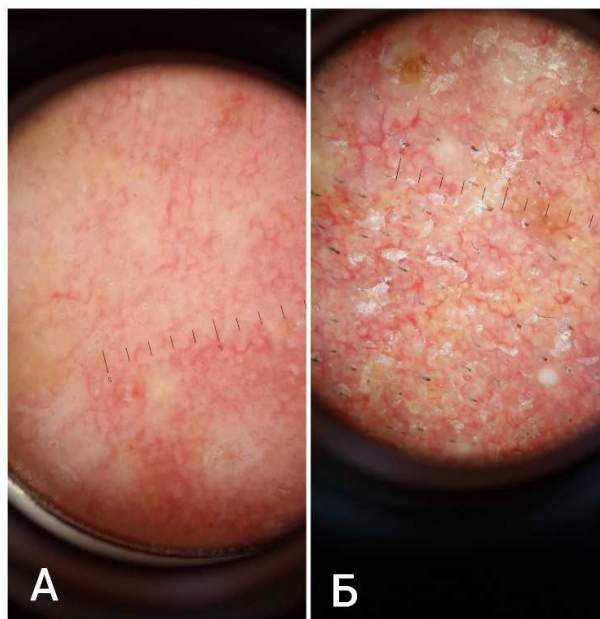


Рисунок 5 – Дерматоскопическая картина папуло-пустулёзного подтипа розацеа.



Рисунок 6 – Клиническая картина демодекс-фолликулита.



Рисунок 7 – Дерматоскопическая картина демодекоза.

вывалились из фолликулярных отверстий (рис. 7в).

Таким образом, при дерматоскопии периорального дерматита розовый цвет фона, обусловленный наличием эритемы, отмечался значительно чаще, чем при розацеа и демодекс-фолликулите ($p=0,001$, критерий χ^2 Пирсона). Эритема также нередко определялась при папуло-пустулёзном подтипе розацеа и демодекозе, но практически не встречалась при эритематозно-телеангиэктатическом подтипе розацеа [3, 13, 14, 17].

Фолликулярные изменения чаще отсутствуют при периоральном дерматите, однако частота встречаемости фолликулярных изменений при дерматоскопии ПД практически не отличается от таковой при розацеа и демодекозе ($p=0,167$, точный критерий Фишера).

Микропапулы ($d = 1-3$ мм) при периоральном дерматите значительно чаще встречаются (26 из 49 обследованных), чем при розацеа (3 из 42) и демодекс-фолликулите (0 из 12) ($p=0,001$, критерий χ^2 Пирсона). Также в ходе статистической обработки была выявлена тенденция более частого обнаружения микропустул при ПД ($p=0,0832$, критерий χ^2 Пирсона). Это даёт основания рассматривать наличие микропапул и микропустул как диагностический критерий ПД.

Дерматоскопическая картина эритематозно-телеангиэктатического подтипа розацеа характеризовалась наличием многоугольных сосудистых структур, состоящих из линейных

кровеносных сосудов [13, 14, 17]. Данный признак отчётливо определялся с помощью дерматоскопа и практически не выявлялся при клиническом обследовании. Учитывая, что расширение сосудов, их повышенная проницаемость и аномальная вазомоторная реакция являются основными причинами патогенеза розацеа, изучение сосудистого паттерна имеет решающее значение для диагностики и мониторинга реакции на лечение заболевания, что значительно облегчается использованием дерматоскопии [14, 20].

Наличие толстых линейных сосудов не встречалось при дерматоскопии периорального дерматита ($p=0,0013$, критерий χ^2 Пирсона). Для ПД характерно наличие сосудов тонких и извитых ($p=0,001$, критерий χ^2 Пирсона), что свидетельствует о том, что сосудистые нарушения не являются патогенетическим фактором в развитии ПД, в отличие от розацеа. Наличие единичных извитых сосудов вероятно связано с длительным применением пациентами топических кортикостероидов и, как следствие, атрофии кожи [20].

Следует отметить, что при дерматоскопии папуло-пустулёзного подтипа розацеа нередко отмечалось фолликулярное шелушение (чешуя), представленное мелкими, сухими бледными чешуйками, которые придают коже текстуру, напоминающую наждачную бумагу, а также фолликулярные изменения. Данные признаки характерны также и для демодекс-фолликулита, так как являются следствием пролиферации

ии *Demodex folliculorum* [21]. Однако наиболее достоверным дерматоскопическим признаком наличия клеща нефолликулярных и перифолликулярных желатиновых нитей или нитей, выступающих из фолликулярных отверстий, известных как «хвосты демодекса» [13].

Заключение

Дерматоскопическое исследование может оказать значительную помощь для проведения дифференциальной диагностики периорального дерматита от других розацеаподобных дерматозов в сомнительных случаях. Несмотря на невысокое увеличение, этот неинвазивный метод диагностики позволяет выявить чётко различимые критерии схожих по клиническим проявлениям заболеваний.

Литература

1. Periorale Dermatitis / P. Lehmann [et al.] // Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. – Berlin : Springer, 2005. – Bd. 19. – P. 515–517.
2. Dirschka, T. Topical cosmetics and perioral dermatitis / T. Dirschka, H. Tronnier, K. Weber // J. Dtsch. Dermatol. Ges. – 2004. – Vol. 2, N 3. – P. 194–199.
3. Адашкевич, В. П. Диагностика периорального дерматита / В. П. Адашкевич, М. О. Мяделец // Вестн. ВГМУ. – 2019. – Т. 18, № 6. – С. 59–67.
4. Биткина, О. А. Этиология и патогенез розацеа. Вопросы дифференциального диагноза и терапии / О. А. Биткина, Н. К. Никулин // Рос. журн. кож. и венерол. болезней. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 54–57.
5. Олисова, О. Ю. Роль фактора сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция / О. Ю. Олисова, М. И. Додина, Н. Е. Кушлинский // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 49–55.
6. Diamantis, S. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology / S. Diamantis, H. A. Waldorf // J. Drugs Dermatol. – 2006 Jan. – Vol. 5, N 1. – P. 8–12.
7. Бауманн, Л. Косметическая дерматология / Л. Бауманн. – Москва : МЕДпресс информ, 2012. – 688 с.
8. Akimov, O. E. Immune response in demodicosis / O. E. Akimov, K. Y. Mumcuoglu // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2004 Jul. – Vol. 18, N 4. – С. 440–444.
9. Powell, F. C. Rosacea and the pilosebaceous follicle / F. C. Powell // Cutis. – 2004 Sep. – Vol. 74, N 3, suppl. – P. 9–12, 32–34.
10. Perioral dermatitis: still a therapeutic challenge / Z. B. Mokos [et al.] // Acta Clin. Croat. – 2015 Jun. – Vol. 54, N 2. – P. 179–185.
11. Адашкевич, В. П. Демодекоз: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение / В. П. Адашкевич // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – № 1. – С. 60–71.
12. Chen, W. Human demodicosis: revisit and a proposed classification / W. Chen, G. Plewig // Br. J. Dermatol. – 2014 Jun. – Vol. 170, N 6. – P. 1219–1225.
13. Friedman, P. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicosis / P. Friedman, E. C. Sabban, H. Cabo // Dermatol. Pract. Concept. – 2017 Jan. – Vol. 7, N 1. – P. 35–38.
14. Akpınar, Y. K. Dermoscopic Findings of Rosacea and Demodicosis / Y. K. Akpınar, H. K. Özden // Indian. J. Dermatol. – 2021 Mar-Apr. – Vol. 66, N 2. – P. 165–168.
15. Serarslan, G. Scale and Pustule on Dermoscopy of Rosacea: A Diagnostic Clue for Demodex Species / G. Serarslan, Ö. M. Kaya, E. Dirican // Dermatol. Pract. Concept. – 2021. – Vol. 11, N 1. – e2021139.
16. Панкратов, В. Г. Дерматоскопическая картина некоторых распространённых дерматозов / В. Г. Панкратов, А. А. Ревотюк, О. В. Панкратов // Мед. новости. – 2011. – № 12. – С. 14–18.
17. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy / A. Lallas [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2014 May. – Vol. 53, N 5. – P. e325–e327.
18. Жижин, К. С. Медицинская статистика : учеб. пособие / К. С. Жижин. – Ростов-на-Дону : Феникс, 2007. – 160 с.
19. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2002. – 305 с.
20. Ljubojevic, S. Perioral dermatitis / S. Ljubojevic, J. Lipozencic, P. Turcic // Acta Dermatovenereol. Croat. – 2008. – Vol. 16, N 2. – P. 96–100.
21. Dermoscopy of papulopustular rosacea and comparison of dermoscopic features in patients with or without concomitant *Demodex folliculorum* / I. Trave [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – 2021 Dec. – Vol. 46, N 8. – P. 1434–1440.

Поступила 10.09.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Lehmann P, Plewig G, Kaudewitz P, Sander CA. Periorale Dermatitis. In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Berlin: Springer; 2005. Bd 19. P. 515-7. DOI: 10.1007/3-540-28691-8_76
2. Dirschka T, Tronnier H, Weber K. Topical cosmetics and perioral dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2004 Mar;2(3):194-9. doi: 10.1046/j.1439-0353.2004.04764.x
3. Adaskevich VP, Miadelec MO. Diagnosis of perioral dermatitis. Vestn VGMU. 2019;18(6):59-67. (In Russ.)
4. Bitkina OA, Nikulin NK. Etiology and pathogenesis of rosacea. Issues of differential diagnosis and therapy. Ros Zhurn Kozh Venerol Boleznei. 2010;13(1):54-7. (In Russ.)
5. Olisova OYu, Dodina MI, Kushlinskii NE. The role of vascular endothelial factor in rosacea pathogenesis and its drug correction. Klin Dermatologiiia Venerologiiia. 2012;10(1):49-55. (In Russ.)
6. Diamantis S, Waldorf HA. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. J Drugs Dermatol. 2006 Jan;5(1):8-12.

7. Baumann L. Cosmetic Dermatology. Moscow, RF: MEDpress inform; 2012. 688 p. (In Russ.)
8. Akimov OE, Mumcuoglu KY. Immune response in demodicosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 Jul;18(4):440-4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00964.x
9. Powell FC. Rosacea and the pilosebaceous follicle. Cutis. 2004 Sep;74(3 Suppl):9-12, 32-4.
10. Mokos ZB, Kummer A, Mosler EL, Čeović R, Basta-Juzbašić A. Perioral dermatitis: still a therapeutic challenge. Acta Clin Croat. 2015 Jun;54(2):179-85.
11. Adaskevich VP. Demodechiasis: etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnosis, treatment. Dermatovenerologija Kosmetologija. 2015;(1):60-71. (In Russ.)
12. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. Br J Dermatol. 2014 Jun;170(6):1219-25. doi: 10.1111/bjd.12850
13. Friedman P, Sabban EC, Cabo H. Usefulness of dermoscopy in the diagnosis and monitoring treatment of demodicidosis. Dermatol Pract Concept. 2017 Jan;7(1):35-38. doi: 10.5826/dpc.0701a06
14. Akpınar YK, Özden HK. Dermoscopic Findings of Rosacea and Demodicosis. Indian J Dermatol. 2021 Mar-Apr;66(2):165-168. doi: 10.4103/ij.d.IJD_290_18
15. Serarslan G, Kaya ÖM, E Dirican. Scale and Pustule on Dermoscopy of Rosacea: A Diagnostic Clue for Demodex Species. Dermatol Pract Concept. 2021;11(1):e2021139. doi: 10.5826/dpc.1101a139
16. Pankratov VG, Revotiuk AA, Pankratov OV. Dermoscopic picture of some common dermatoses. Med Novosti. 2011;(12):14-8. (In Russ.)
17. Lallas A, Argenziano G, Longo C, Moscarella E, Apalla Z, Koteli C, et al. Polygonal vessels of rosacea are highlighted by dermoscopy. Int J Dermatol. 2014 May;53(5):e325-7. doi: 10.1111/ijd.12270
18. Zhizhin KS. Medical statistics: ucheb posobie. Rostov-on-Don, RF: Feniks; 2007. 160 p. (In Russ.)
19. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow, RF: Media Sfera; 2002. 305 p. (In Russ.)
20. Ljubojevic S, Lipozencić J, Turčić P. Perioral dermatitis. Acta Dermatovenerol Croat. 2008;16(2):96-100. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.034
21. Trave I, Micalizzi C, Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Dermoscopy of papulopustular rosacea and comparison of dermoscopic features in patients with or without concomitant Demodex folliculorum. Clin Exp Dermatol. 2021 Dec;46(8):1434-1440. doi: 10.1111/ced.14731

Submitted 10.09.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Мяделец М.О. – к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Myadzelets M.A. – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the Chair of Dermatovenereology & Cosmetology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра дерматовенерологии и косметологии. E-mail: maryann_moon@mail.ru – Мяделец Марианна Олеговна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Dermatovenereology & Cosmetology. E-mail: maryann_moon@mail.ru – Maryiana A. Myadzelets.

ВЛИЯНИЕ РЕТИНОЛА НА РАЗВИТИЕ ТИОАЦЕТАМИД-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА У КРЫС

КОНДРАТОВИЧ И.А., АНДРЕЕВ В.П., КРАВЧУК Р.И., ГУЛЯЙ И.Э., ШАЛЕСНАЯ С.Я., ЦЫРКУНОВ В.М.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 23-34.

THE EFFECT OF RETINOL ON THE DEVELOPMENT OF THIOACETAMIDE-INDUCED FIBROSIS IN RATS

KONDRATOVICH I.A., ANDREEV V.P., KRAVCHUK R.I., GULYAI I.E., SHALESNAYA S.Ya., TSYRKUNOV V.M.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):23-34.

Резюме.

Ведущую роль в развитии фиброза печени играют перисинусоидальные липоциты, запасающие в своих липидных каплях ретинол и его производные.

Цель – оценить влияние ретинола на развитие тиацетамид (ТАА)-индуцированного ФП у крыс.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 48 крысах-самцах, представленных 6 группами. Раствор (2%) ТАА в дозе 10 мл/кг вводили внутривентрально через день. Масляный раствор ретинола (800 МЕ/кг) на подсолнечном масле вводили внутрь один раз в день. Две контрольные группы получали физраствор (1) и подсолнечное масло (2). Проводилась световая и электронная микроскопия полученных полу- и ультратонких срезов ткани печени, морфометрически оценивалось относительное содержание соединительной ткани в препаратах печени, определялось содержание ретинола в плазме крови и печени.

Результаты. Морфологические исследования печени контрольных животных выявили наличие типичной балочной структуры. Через 4 недели после ежедневного введения ретинола балочная структура печени сохранялась, но отмечена лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и диссеминированная внутридольковая инфильтрация; встречались воспалительные очаги с большим числом клеточных элементов; достоверно увеличивалось количество соединительной ткани. После 4-х недель введения ТАА наблюдалась резко выраженная воспалительная реакция в области центральных вен с проникновением в дольку, возрастала степень фиброза с формированием тонких неполных септ. 4-недельное введение ретинола после 4-недельного воздействия ТАА приводило к усилению фиброзных процессов в печени по сравнению с животными, получавшими только ТАА. 8-недельное введение ТАА с 4-недельным введением ретинола привело к 14-кратному увеличению степени фиброза по сравнению с контрольными животными.

Закключение. Применение ретинола в используемой экспериментальной дозе стимулирует процесс фиброобразования в печени крыс.

Ключевые слова: крысы, тиацетамид, фиброз печени, перисинусоидальные липоциты, ретинол.

Abstract.

Perisinusoidal lipocytes, which store retinol and its derivatives in their lipid droplets, play a leading role in the development of liver fibrosis (LF).

Objectives. To assess the effect of retinol on the development of thioacetamide (TAA) -induced LF in rats.

Material and methods. The experiment was conducted on 48 male rats, represented by 6 groups. A 10 ml/kg TAA solution (2%) was administered intraperitoneally every other day. A retinol oil solution (800 IU/kg) in sunflower oil was given once a day. Two control groups received saline solution (1) and sunflower oil (2). Light and electron microscopy of the obtained semi- and ultrathin sections of the liver tissue was performed, the relative content of the connective tissue in the

liver preparations was morphometrically evaluated, the content of retinol in blood plasma and the liver was determined. Results. Morphological studies of the control animals liver revealed the presence of a typical beam structure. 4 weeks after daily administration of retinol, the beam structure of the liver persisted, but lymphohistiocytic infiltration of portal tracts and disseminated intralobular infiltration were noted; there were inflammatory foci with a large number of cellular elements; the amount of the connective tissue significantly increased. After 4 weeks of TAA administration, a pronounced inflammatory reaction was observed in the central vein region, with the penetration into the lobe, the degree of fibrosis increased with the formation of thin incomplete septa. 4-week administration of retinol after 4-week TAA exposure led to increased fibrotic processes in the liver compared to animals treated with TAA alone. 8-week administration of TAA with 4-week administration of retinol resulted in 14-fold increase in the degree of fibrosis compared to control animals. Conclusions. The application of retinol in the used experimental dose stimulates the fibrosis process in rats' liver. Key words: rats, thioacetamide, liver fibrosis, perisinusoidal lipocytes, retinol.

Фиброз печени (ФП) является осложнением болезней печени, приводящим к развитию печеночной недостаточности, портальной гипертензии, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. ФП печени характеризуется повышенным секретированием измененных белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), способствующих хроническому повреждению печени [1].

Ведущую роль в синтезе и деградации компонентов ЭЦМ выполняют перисинусоидальные липоциты (ПСЛ, HSC), которые в здоровой печени находятся в покое, постоянно экспрессируя определенное количество ЭЦМ и несколько типов металлопротеиназ, участвующих в его деградации, что обеспечивает нормальный количественный и качественный состав компонентов перисинусоидального пространства (рис. 1) [2].

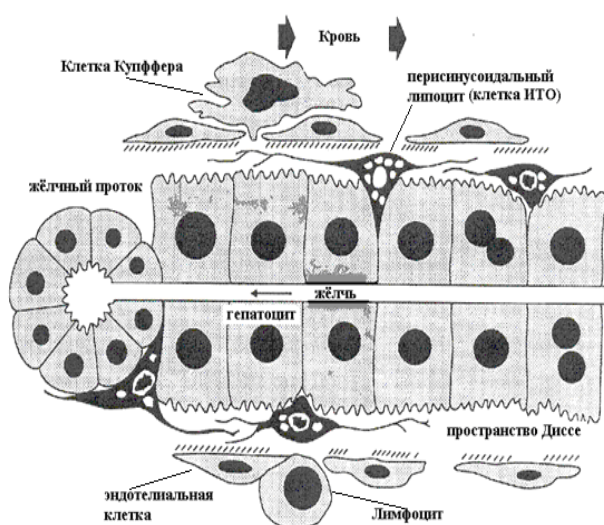


Рисунок 1 – Схема расположения ПСЛ в перисинусоидальном пространстве Диссе, интернет-ресурс [3].

Около 80% витамина А и до 80% всех ретиноидов в организме человека депонировано в жировых каплях ПСЛ. Эфиры ретинола в составе хиломикронов попадают в гепатоциты, где конвертируются в ретинол, образуя комплекс витамина А с ретинолсвязывающим белком (РСБ), который секретируется в перисинусоидальное пространство, откуда депонируется клетками [3, 4].

ПСЛ относятся к мезенхимальному типу и при повреждении паренхимы печени в процессе мезенхиально-эпителиального перехода трансдифференцируются из «покоящегося» фенотипа (qHSC) в «активированный» (aHSC) миофибробластоподобный фенотип, ответственный за отложение коллагена в ткани печени [5]. Активированные aHSC синтезируют большие количества белков ЭЦМ (коллаген I и III типов) и играют ключевую роль в разрешении повреждения печени. В то же время неконтролируемая активация ПСЛ является основным фактором развития ФП [6].

Количество aHSC явно связано с тяжестью фиброза. Потеря липидных капель из ПСЛ, содержащих ретиноиды, долгое время считалась признаком их трансдифференцировки в активированные миофибробласты, которые вызывают ФП. Показано, что ПСЛ, активированные в культуре и после повреждения печени *in vivo*, сохраняют свои липидные капли, которые становятся меньше и многочисленнее, причем снижение концентрации ретиноидов в каплях происходит только после начала клеточной трансдифференцировки [7].

Разработка методов коррекции ФП остается актуальной задачей. Для оценки влияния антифибротических средств животные модели по сравнению с клиническими исследованиями имеют несколько преимуществ. Модель ФП, вызванного тиацетамидом (ТАА), используют для

изучения регрессии фиброза из-за его воспроизводимости, простоты использования и надлежащего моделирования механизмов, вовлеченных в ФП человека. Окислительный стресс, активные формы кислорода играют основную роль в инициации фиброза за счет секреции профибротических факторов [8].

Предполагается, что витамин А (ретинол) и его производные (ретиноиды) играют регулируемую роль в отношении активации и трансформации ПСЛ в процессе фиброгенеза. Активация ПСЛ сопровождается потерей характерных для них липидных включений, однако неясно, является ли их потеря стимулом для активации ПСЛ. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что активация покоящихся ПСЛ делящимися миофибробластоподобными клетками может подавляться добавлением в среду ретинола и ретиноевой кислоты [9]. Было показано, что дача с пищей крысам ретинола в дозе 15 мг/кг два раза в неделю подавляло экспериментальный CCl₄-индуцированный ФП [10], а β -каротин (провитамин А), снижал тяжесть вызванного CCl₄ воспаления и ФП [11].

В других исследованиях установлено, что витамин А с добавлением этанола вызывал фиброз и цирроз печени у крыс [12], а аналог ретиноевой кислоты ускорял индуцированный сывороткой крови ФП у крыс за счет усиления трансформирующего фактора роста (TGF)- β , повышая уровни печеночного коллагена [13]. Было высказано предположение, что дефицит витамина А с низким уровнем ретиноловых эфиров в ПСЛ способствует развитию ФП индуцированного CCl₄ [14].

Из-за противоречивости имеющихся данных нами исследовано влияние ретинола на развитие у крыс ФП индуцированного ТАА (*in vivo*).

Цель исследования – оценить влияние ретинола на развитие ТАА-индуцированного ФП у крыс.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 48 крысах-самцах, которые были разделены на 6 групп.

В 1-й группе (контроль, n=8) вводился 0,9% раствор NaCl внутрибрюшинно (в/б) в дозе 10 мл/кг через день в течение 8 недель. Во 2-й группе (n=9) раствор NaCl вводился как в 1-й группе + с 5-й по 8-ю недели животные получали внутрь масляный раствор ретинола в дозе 800 МЕ/кг в

виде смеси с подсолнечным маслом (для разведения) один раз в день. В 3-й группе (n=8) вводился 2% раствор ТАА в/б в дозе 10 мл/кг через день в течение 4-х недель. В 4-й группе (n=8) раствор ТАА вводился как в 3-й группе + с 5-й по 8-ю неделю – 0,9% раствор NaCl в/б в той же дозе и в эти же сроки – подсолнечное масло в эквивалентном объеме. В 5-й группе (n=8) вводился 2% раствор ТАА в той же дозе в течение 4-х недель + с 5-й по 8-ю неделю – 0,9% раствор NaCl в/б в той же дозе + перорально масляный раствор ретинола 800 МЕ/кг, 1 раз в день в виде смеси с подсолнечным маслом. В 6-й группе (n=7) вводился 2% раствор ТАА в/б в дозе 10 мл/кг на протяжении 8-ми недель + с 5-й по 8-ю неделю – перорально масляный раствор ретинола 800 МЕ/кг в виде смеси с подсолнечным маслом один раз в день.

Доза ретинола 800 МЕ/кг соответствовала средней «терапевтической» для человека, не вызывающей токсических эффектов [15].

Для гистологического исследования образцы печени фиксировали в 10% забуференном формалине, обезжизивали в растворах этанола возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином (для оценки общей гистологической картины) и по Маллори (для оценки степени фиброза) согласно общепринятым методикам [16, 17]. Для визуализации ПСЛ методом световой микроскопии полутонкие срезы последовательно окрашивали азур II-основным фуксином.

Определение относительного содержания соединительной ткани осуществляли на микрофотографиях гистологических препаратов с использованием программы ImageJ (программа свободного доступа).

Электронно-микроскопическое изучение проводили в образцах биоптатов печени, фиксированных 1% раствором четырехоксида осмия на 0,1 М буфере Миллони, рН 7,4, при +4°C в течение 2 часов [4, 18]. После дегидратации в спиртах восходящей концентрации и ацетоне образцы заливали в аралдитовую эпоксидную смолу [4, 19]. Из полученных блоков на ультрамикротоме LeicaEM UC 7 (Германия) готовили полутонкие срезы (400 нм), окрашивали метиленовым синим и изучали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы (35 нм) контрастировали 2% раствором уранилацетата на 50% метаноле и цитратом свинца по E.S. Reynolds [4, 20]. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10 000-60 000 при ускоряющем напряжении 80 кВ.

Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы для обработки изображений iTEM (Olympus, Германия).

Содержание ретинола и токоферола в плазме крови и ткани печени определяли методом S.L. Taylor (1976) [21], результаты выражались в мкмоль/л и мкмоль/г соответственно.

Проведение эксперимента одобрено комитетом по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Статистическую обработку данных проводили с применением критерия Краскела-Уоллиса и медианного теста с поправкой Бонферони для независимых выборок.

Результаты

Морфологические исследования печени

контрольных животных выявили наличие типичной балочной структуры. Вокруг портальных триад отмечены тонкие прослойки соединительной ткани (рис. 2А).

Местами внутри дольки наблюдалось скопление нескольких круглоклеточных элементов с преобладанием лимфоцитов. Гепатоциты в пределах дольки отличались равномерной окраской цитоплазмы, 20-30% были двуядерными. При этом ядра гепатоцитов характеризовались примерно одинаковыми размерами.

Через 4 недели после ежедневного введения ретинола (2-я группа) балочная структура печени животных сохранялась. Как и в 1-й группе, во всех участках дольки цитоплазма равномерно окрашивалась, ядра гепатоцитов были примерно одинакового размера (рис. 2Б). Некоторые отличия с контрольными животными заключались в более выраженной лимфогистиоцитарной ин-

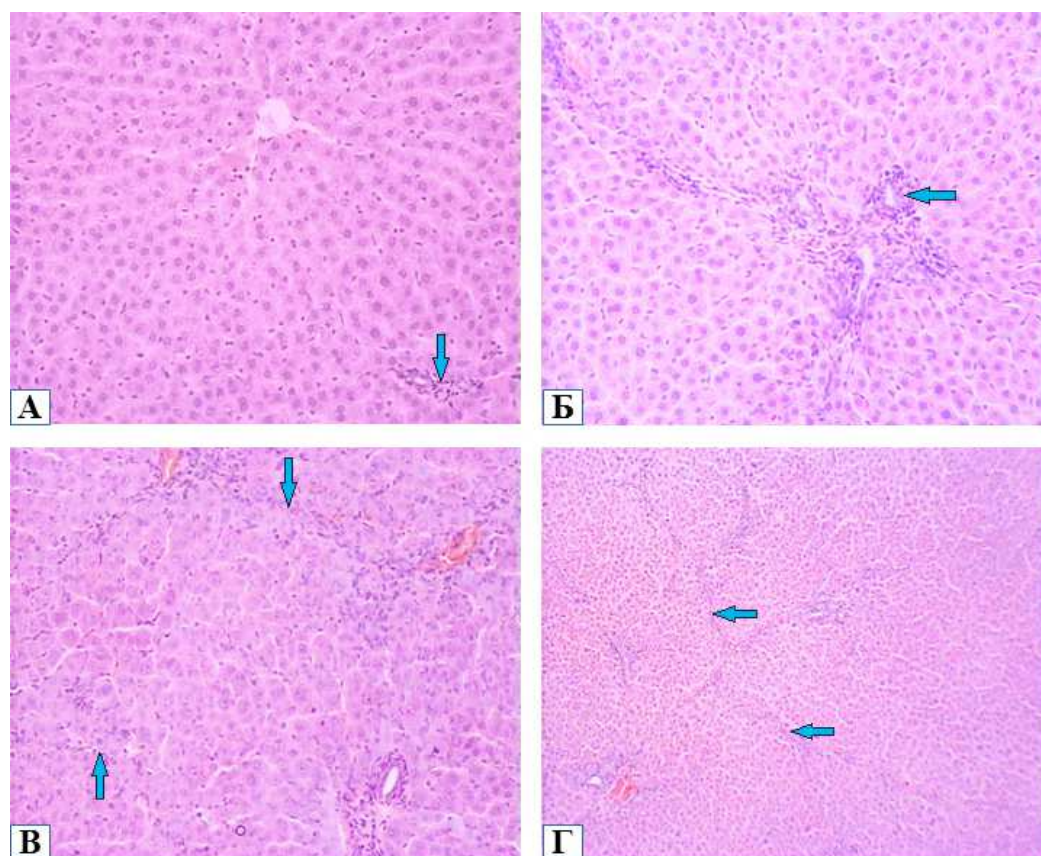


Рисунок 2 – Изменения структуры печени групп животных: А – группа 1 (контроль) – тонкая прослойка соединительной ткани вокруг портальной триады (стрелка). Ув. $\times 100$; Б – группа 2 – лимфогистиоцитарная инфильтрация портального тракта (стрелка) и диссеминированная внутридольковая инфильтрация, более выраженная по сравнению с контрольными животными. Ув. $\times 100$; В – группа 3 – выраженная воспалительная реакция (стрелки) преимущественно в области центральных вен с проникновением в дольку. Ув. $\times 100$; Г – группа 4 – тонкие соединительнотканые септы (стрелки), преимущественно неполные. Ув. $\times 40$.

Таблица 1 – Относительное содержание соединительной ткани ($\text{мкм}^2/100 \text{ мкм}^2$ среза печени) или объемная доля соединительной ткани в печени (%)

Группы	n	M \pm m
Группа 1	6	1,03 \pm 0,11*
Группа 2	7	1,67 \pm 0,20*
Группа 3	6	4,10 \pm 0,53**
Группа 4	7	4,39 \pm 0,45**
Группа 5	7	5,16 \pm 0,25**
Группа 6	7	14,17 \pm 1,78*

Примечание: * – достоверное различие со всеми другими группами ($p < 0,05$); ** – достоверное различие с 1, 2 и 6 группами ($p < 0,05$).

фильтрации части портальных трактов и диссеминированной внутридольковой инфильтрации (рис. 2Б); встречались воспалительные очаги с большим числом клеточных элементов.

Морфометрический анализ препаратов, окрашенных по Маллори, показал достоверное увеличение количества соединительной ткани в печени животных 2-й группы, составивших 162% по сравнению с контролем (табл. 1).

В печени животных 3-й группы наблюдалась резко выраженная воспалительная реакция, преимущественно в области центральных вен, с проникновением в дольку до портальных трактов (рис. 2В). Окраска по Маллори показала возрастание степени фиброза с формированием тонких неполных септ, обычно не достигающих портальных трактов. Морфометрический анализ выявил 4-кратное увеличение количества соединительной ткани по сравнению с контролем (табл. 1).

В 4-й группе после 4-недельного введения подсолнечного масла на фоне месячного воздействия ТАА отмечена меньшая выраженность воспалительной реакции в области центральных вен и портальных трактов и внутри дольки по сравнению с 3-й группой (рис. 2Г). Оценка препаратов по Маллори показала сходную с 3-й группой степень фиброза с формированием тонких неполных соединительнотканых септ (табл. 1).

У животных 5-й группы 4-недельное введение ретинола после 4-недельного воздействия ТАА приводило к усилению фиброзных процессов по сравнению с животными, получавшими только ТАА (табл. 1). Регистрировалась умеренная гиперплазия соединительной ткани с образованием тонких неполных (не достигающих портальных трактов), а также полных порто-портальных и порто-центральных фиброзных септ (рис. 3А). Разрастание соединительной ткани приводило к формированию ложных долек, вну-

три которых происходила дезорганизация печеночных балок, гепатоциты отличались полиморфизмом, содержали ядра различных размеров, в основном мелкие (рис. 3Б).

Морфометрия препаратов, окрашенных по Маллори, показала 5-кратное увеличение количества соединительной ткани по сравнению с контролем, в 1,2 раза по сравнению с 4-й группой (табл. 1). В то же время воспалительная реакция в области центральных вен и портальных трактов была выражена в меньшей степени по сравнению с животными 3-й группы. При этом наблюдалась выраженная диссеминированная внутридольковая инфильтрация (рис. 3В).

Печень всех (100%) животных 6-й группы была изменена макроскопически, по сравнению с животными из контрольной группы (рис. 4). В органе наблюдалось выраженное разрастание соединительной ткани с образованием массивных порто-центральных и порто-портальных полных фиброзных септ, что приводило к формированию большого количества ложных долек (рис. 3Г).

Морфометрическая оценка препаратов 6-й группы, окрашенных по Маллори, показала почти 14-кратное возрастание степени фиброза по сравнению с контрольными животными (табл. 1). В этой связи в синусоидных капиллярах регистрировались активированные ПСЛ (рис. 5А), большая часть из которых трансформировалась в миофибробласты, которые в большом количестве располагались по ходу синусоидных капилляров. Эти клетки более отчетливо выявлялись на электронно-микроскопических препаратах (рис. 5Б).

Сравнительный анализ гистологических препаратов экспериментальных групп позволил выявить дополнительно ряд патологических процессов в печени животных. Так, во всех случаях после введения ТАА наблюдались дистрофические изменения в гепатоцитах в виде просветле-

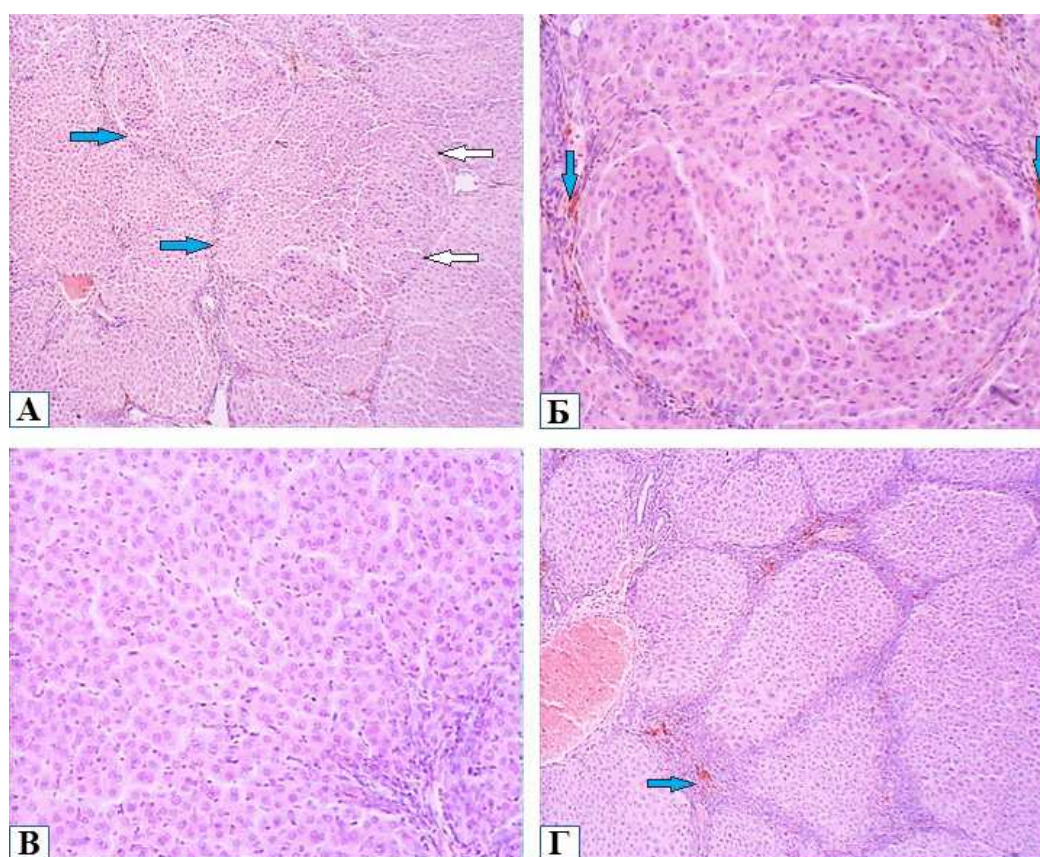


Рисунок 3 – Дистрофические изменения в печени крыс в различные сроки после воздействия ТАА и ретинола:
 А – группа 5 – полные (голубые стрелки) и неполные (белые стрелки) фиброзные септы с формированием ложных долек. Ув. $\times 40$; Б – группа 5 – ложная долька, в которой нарушено балочное строение печени, полиморфизм ядер гепатоцитов, в толще соединительнотканых септ – многочисленные макрофаги (стрелки), содержащие липофусцин. Ув. $\times 100$; В – группа 5 – внутридольковая диссеминированная инфильтрация клетками воспалительного ряда. Ув. $\times 100$; Г – группа 6 – массивное разрастание соединительной ткани с образованием полных порто-портальных и порто-центральных септ с формированием ложных долек, липофусцинсодержащие макрофаги (стрелка) в толще соединительнотканых септ. Ув. $\times 40$.

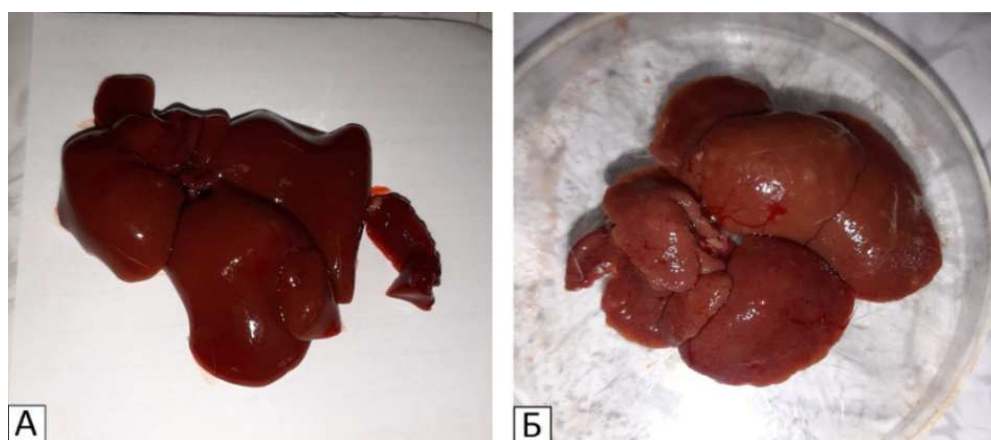


Рисунок 4 – Макропрепараты печени животных: А – 1-я группа – поверхность печени гладкая, ровная;
 Б – 6-я группа – поверхность печени бугристая, неоднородная, визуализируются узлы.

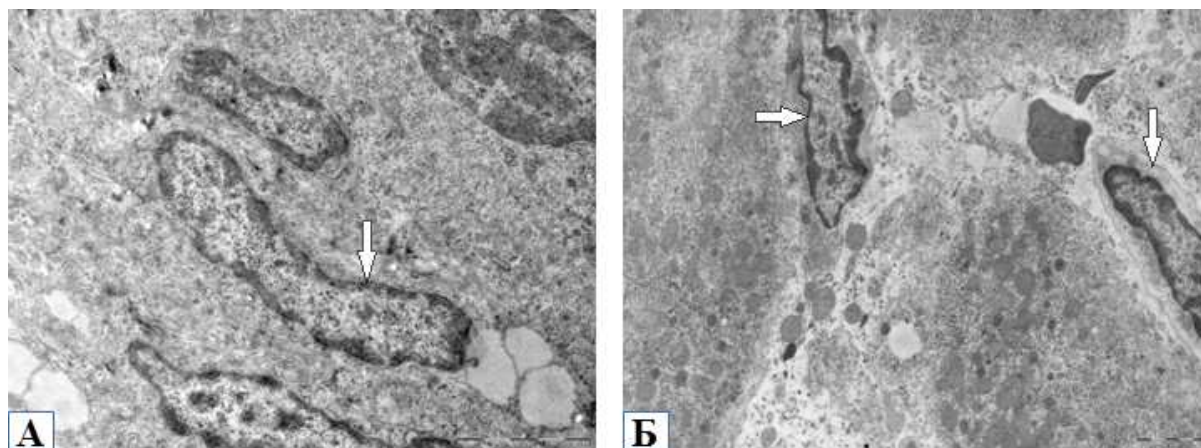


Рисунок 5 – Электронограмма ПСЛ животных 6-й группы: А – ядро активированного ПСЛ(стрелка), на полюсе которого липидные включения. Ув. 15 000. Б – гиперплазия фибробластов(стрелки) по ходу синусоидных капилляров. Ув. 8 000.

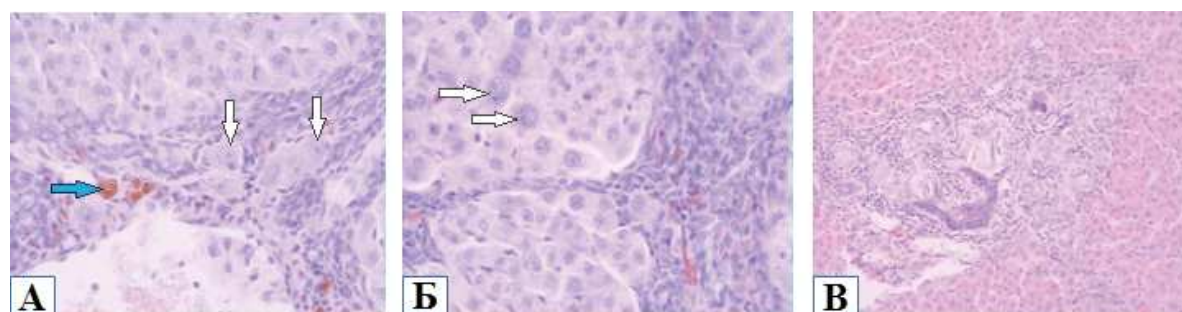


Рисунок 6 – Структурные особенности в печени животных 2-й группы (А) и 4-й группы (Б, В): А – дистрофия гепатоцитов (белые стрелки) и многочисленные макрофаги (голубая стрелка), содержащие липофусцин в толще соединительнотканых септ. Ув.×200; Б – гипертрофированные ядра гепатоцитов (стрелки), содержащие крупные ядрышки и полиморфные включения. Ув.×200; В – патологическая пролиферация эпителия желчного протока. Ув.×40.

ния цитоплазмы и ядер-теней, локализованных преимущественно в толще соединительнотканых септ (рис. 6А). Это состояние предшествует гибели клеток и было более выражено через 8 недель после ежедневного введения ТАА (6-я группа). У животных при сочетанном воздействии ТАА и ретинола (5-я и 6-я группы) отмечено появление гепатоцитов с гипертрофированными гиперхромными ядрами с полиморфными включениями, локализованными в перипортальных областях долек (рис. 6Б). В печени животных, которым вводили ТАА и подсолнечное масло, в большом количестве регистрировались макрофаги, содержащие липофусцин – продукт неполной утилизации изношенных и разрушенных клеточных компонентов, длительное время находившихся в клетках и выброшенных в составе аутофагосом путем экзоцитоза с последующим поглощением их макрофагами (рис. 6А, Б).

У животных экспериментальных групп в гепатоцитах регистрировались многочисленные фагосомы (рис. 7А), особенно аутомитофагосомы (рис. 7Б), преимущественно в области центральных вен и портальных трактов.

В этих областях в гепатоцитах отмечалась гипоплазия гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС) и гиперплазия гладкой эндоплазматической сети (ГлЭС), что свидетельствовало об усилении процессов детоксикации в печени. Существенные дистрофические изменения отмечены и в митохондриях, большинство из которых отличались набухшим матриксом и редуцированными дезориентированными кристами. Нередко вокруг таких митохондрий формировалась изолирующая мембрана (фагофоры) (рис. 7В), что в дальнейшем приводило к образованию аутомитофагосомы. В то же время в интермедиальной области дольки регистрировалась достаточно раз-

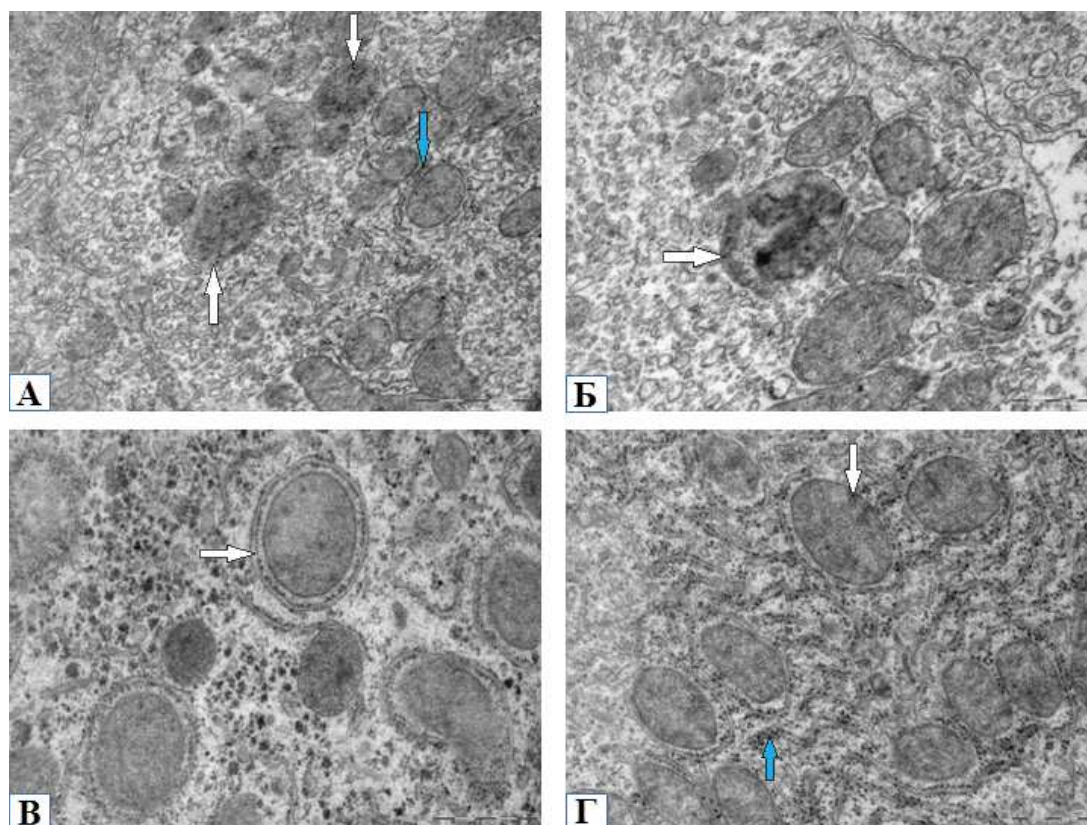


Рисунок 7 – Ультраструктура печени животных 6-й группы при сочетанном воздействии ТАА и ретинола:

А – гиперплазия фагосом (белые стрелки) и гладкой эндоплазматической сети (ГлЭС), гипоплазия гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС) (голубая стрелка) в цитоплазме гепатоцита. Ув. 30 000; Б – аутомитофагосома (стрелка). Ув. $\times 40$; В – сформированная изолирующая мембрана (фагофора) (стрелка) вокруг поврежденной митохондрии. Ув. 50 000; Г – хорошо развитая ГрЭС (голубая стрелка) и митохондрии (белая стрелка), содержащие умеренное число крист в гепатоците, локализованном в интермедиальной области дольки. Ув. 40 000.

витая ГрЭС, а митохондрии содержали большее число крист (рис. 7Г), что указывало на процессы внутриклеточной регенерации.

У некоторых животных 4-й и 6-й групп обнаружена патологическая пролиферация эпителия отдельных желчных протоков (рис. 6В).

У животных 1 и 2 групп в печени визуализировались неактивные («спящие») ПСЛ с большим количеством крупных липидных капель, плотно прилегающих друг к другу и оттесняющих ядро клетки к периферии (рис. 8).

У животных 5 группы, на фоне введения ТАА и ретинола, неактивные ПСЛ в печени практически не встречались, в то же время присутствовало большое количество активированных (фибробластоподобных) ПСЛ с единичными липидными включениями, как правило, расположенными на противоположных полюсах клеток (рис. 9).

На фоне длительного введения ТАА и приема ретинола в печени животных 6-й группы выявлено много участков некроза (рис. 10) и апоптоз гепатоцитов (рис. 11) в формирующихся фиброзных септах.

В соответствии с поставленной целью, одновременно с морфологической оценкой процесса фиброобразования проводилось исследование уровня ретинола в плазме и ткани печени крыс (табл. 2).

Содержание ретинола в плазме крыс наименьшим было в 4-й группе, наибольшим – в 3-й группе (табл. 2). Минимальное содержание ретинола в печени крыс наблюдалось в 3-й группе, максимальное – во 2-й группе.

Обсуждение

Воздействие ТАА в течение 4-х недель ин-

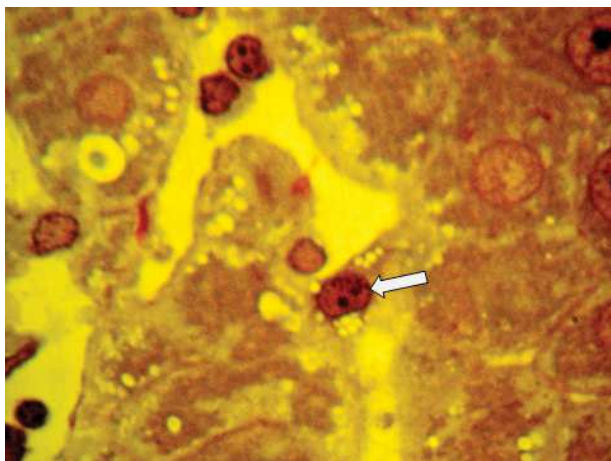


Рисунок 8 – 2-я группа – покоящиеся ПСЛ с большим количеством ретинолсодержащих капель (стрелки), расположенные вблизи центральной вены. Полутонкий срез. Окраска: азур II – осн. фуксин. Ув. $\times 1000$.

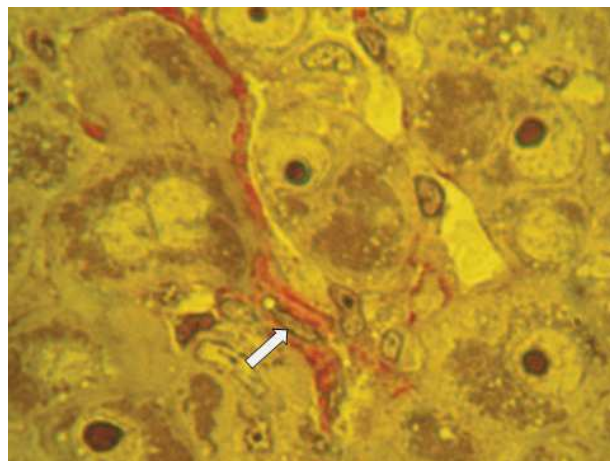


Рисунок 9 – 5-я группа – в центролобулярной зоне печени активированная фибробластоподобная клетка (стрелка), содержащая липидную каплю и приступившая к синтезу коллагена (окрашен основным фуксином в красный цвет). Полутонкий срез. Окраска: азур II – осн. фуксин. Ув. $\times 1000$.

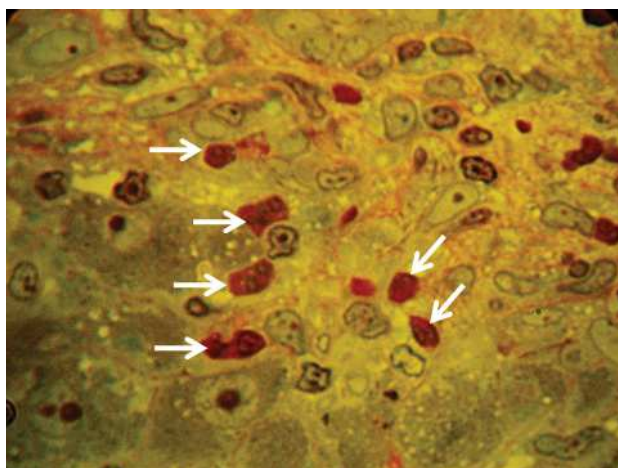


Рисунок 10 – Группа 6 – участок некроза печеночной ткани с инфильтрацией нейтрофилов (стрелки). Полутонкий срез. Окраска: азур II – осн. фуксин. Ув. $\times 1000$.

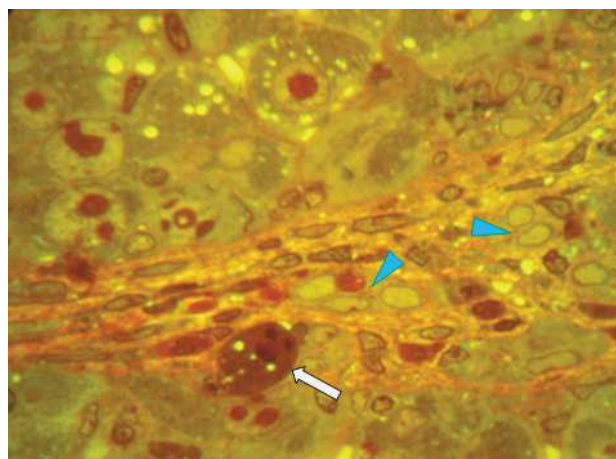


Рисунок 11 – Группа 6 – формирующаяся септа. Апоптотный гепатоцит (стрелка), наконечником стрелки обозначены ядра эпителиальных клеток разрушающихся желчных протоков. Полутонкий срез. Окраска: азур II – осн. фуксин. Ув. $\times 1000$.

Таблица 2 – Содержание ретинола в плазме (мкмоль/л) и печени (мкмоль/г) крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы, $M \pm m$					
	1(n=8)	2(n=9)	3(n=8)	4(n=8)	5(n=8)	6(n=7)
Ретинол плазмы	$0,97 \pm 0,077^*$	$1,08 \pm 0,054$	$2,04 \pm 0,112$	$0,72 \pm 0,024^{***}$	$1,56 \pm 0,086^{**}$	$0,88 \pm 0,026^*$
Ретинол печени	$10,29 \pm 0,079$	$14,23 \pm 0,129^{*†††}$	$9,13 \pm 0,351$	$12,03 \pm 0,421$	$13,64 \pm 0,239^{*†}$	$11,12 \pm 0,620^{††}$

Примечание: * – статистически достоверные различия с 3-й группой ($p < 0,05$), ** – статистически достоверные различия между 4 и 5 группами ($p < 0,05$), † – статистически достоверные различия с 1-й группой ($p < 0,05$), †† – статистически достоверные различия между 2 и 6 группами ($p < 0,05$).

дуцировало в печени крыс развитие воспалительной реакции и 4-кратное (по сравнению с контрольными животными) увеличение количества соединительной ткани в виде тонких неполных фиброзных септ. Введение животным подсолнечного масла в течение 4-х недель после 4-недельного введения ТАА снижало интенсивность воспалительной реакции в области портальных трактов и внутри дольки, но приводило к более выраженному формированию тонких и неполных соединительнотканых септ. Введение ретинола в течение 4-х недель после 4-недельного введения ТАА уменьшало воспалительную реакцию, однако более быстро и значительно приводило к развитию фиброза с формированием тонких porto-центральных септ (полных и неполных). Введение животным ретинола в течение 4-х недель на фоне 8-недельного воздействия ТАА приводило к развитию микронодулярного цирроза печени. Введение животным только ретинола на протяжении 4-х недель приводило к достоверному увеличению количества соединительной ткани в печени по сравнению с контрольными животными.

В печени всех экспериментальных групп не отмечено увеличение липидных включений в ПСЛ по сравнению с контрольными животными, в т.ч. и тех, которым вводили только подсолнечное масло и ретинол в смеси с ним.

При сочетанном воздействии ТАА и ретинола характерно появление гепатоцитов с гипертрофированными гиперхромными ядрами с полиморфными включениями, локализованных в перипортальных областях долек.

Заключение

Таким образом, ретинол, назначенный в экспериментальной (лечебной) дозе оказывал профиброгенный эффект, стимулируя выработку коллагена. При всех сроках воздействия ТАА, наряду с процессом фиброзообразования, в печени наблюдались дистрофические изменения в гепатоцитах вплоть до гибели клеток в области соединительнотканых септ. Косвенно отмечено усиление процессов детоксикации в гепатоцитах и фагоцитоза. При этом процессы деструкции в гепатоцитах происходили параллельно с процессами репарации (внутриклеточной регенерации).

Литература

1. Kisseleva, T. Inactivation of myofibroblasts during regression of liver fibrosis / T. Kisseleva, D. A. Brenner // *Cell. Cycle*. – 2013 Feb. – Vol. 12, N 3. – P. 381–382.
2. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. A. Brenner // *J. Clin. Invest.* – 2005 Feb. – Vol. 115, N 2. – P. 209–218.
3. Senoo, H. Vitamin A-storing cells (stellate cells) / H. Senoo, N. Kojima, M. Sato // *Vitam. Horm.* – 2007. – Vol. 75. – P. 131–159.
4. Клиническая цитология печени: звездчатые клетки Ито / В. М. Цыркунов [и др.] // *Журн. ГрГМУ*. – 2016. – № 4. – С. 90–99.
5. Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma / B. G. Yavuz [et al.] // *Oncotarget*. – 2020 Mar. – Vol. 11, N 13. – P. 1186–1201.
6. Kisseleva, T. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression / T. Kisseleva, D. Brenner // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021 Mar. – Vol. 18, N 3. – P. 151–166.
7. Hepatic stellate cells retain retinoid-laden lipid droplets after cellular transdifferentiation into activated myofibroblasts / L. L. Jophlin [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* – 2018 Nov. – Vol. 315, N 5. – P. G713–G721.
8. Delire, B. Animal Models for Fibrotic Liver Diseases: What We Have, What We Need, and What Is under Development / B. Delire, P. Stärkel, I. Leclercq // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2015 Mar. – Vol. 3, N 1. – P. 53–66.
9. Davis, B. H. Retinoic acid modulates rat Ito cell proliferation, collagen, and transforming growth factor beta production / B. H. Davis, R. T. Kramer, N. O. Davidson // *J. Clin. Invest.* – 1990 Dec. – Vol. 86, N 6. – P. 2062–2070.
10. Senoo, H. Suppression of experimental hepatic fibrosis by administration of vitamin A / H. Senoo, K. Wake // *Lab. Invest.* – 1985 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 182–194.
11. Beta-carotene (provitamin A) decreases the severity of CCl₄-induced hepatic inflammation and fibrosis in rats / W. F. Seifert [et al.] // *Liver*. – 1995 Feb. – Vol. 15, N 1. – P. 1–8.
12. Leo, M. A. Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat / M. A. Leo, C. S. Lieber // *Hepatology*. – 1983 Jan-Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 1–11.
13. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF-beta in liver stellate cells / M. Okuno [et al.] // *Hepatology*. – 1997 Oct. – Vol. 26, N 4. – P. 913–921.
14. Vitamin A deficiency potentiates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats / W. F. Seifert [et al.] // *Hepatology*. – 1994 Jan. – Vol. 19, N 1. – P. 193–201.
15. Коррекция изменений гемостаза при гипертермическом воздействии комплексом витаминов-антиоксидантов / А. В. Самойлов [и др.] // *Фундаментальная наука в современной медицине* – 2019 : сб. материалов сател. дистанц. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 22 марта 2019 г. / под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2019. – С. 49–52.
16. Волкова, О. В. Основы гистологии с гистологической техникой / О. В. Волкова, Ю. К. Елецкий. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Медицина, 1982. – 304 с.

17. Способ моделирования экспериментального тиацетамидного поражения печени у крыс / Я. И. Новгородская [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 1. – С. 90–95.
18. Millonig, G. A. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation / G. A. Millonig // J. Appl. Physics. – 1961. – Vol. 13. – P. 1637–1643.
19. Glauert, A. M. Araldite as an embedding medium for electron microscopy / A. M. Glauert, R. H. Glauert // J. Biophys. Biochem. Cytol. – 1958 Mar. – Vol. 4, N 2. – P. 191–194.
20. Reynolds, E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy / E. S. Reynolds // J. Cell. Biol. – 1963 Apr. – Vol. 17, N 1. – P. 208–212.
21. Taylor, S. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S. L. Taylor, M. P. Lamden, A. L. Tappel // Lipids. – 1976 Jul. – Vol. 11, N 7. – P. 530–538.

Поступила 29.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Kisseleva T, Brenner DA. Inactivation of myofibroblasts during regression of liver fibrosis. Cell Cycle. 2013 Feb 1;12(3):381-2. doi: 10.4161/cc.23549
2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest. 2005 Feb;115(2):209-18. doi: 10.1172/JCI24282
3. Senoo H, Kojima N, Sato M. Vitamin A-storing cells (stellate cells). Vitam Horm. 2007;75:131-59. doi: 10.1016/S0083-6729(06)75006-3
4. Tcyrkunov VM, Andreev VP, Kravchuk RI, Kondratovich IA. Clinical cytology of the liver: stellate cells Ito. Zhurn GrGMU. 2016;(4):90-9. (In Russ.)
5. Yavuz BG, Pestana RC, Abugabal YI, Krishnan S, Chen J, Hassan MM, et al. Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2020 Mar 31;11(13):1186-1201. doi: 10.18632/oncotarget.27532
6. Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Mar;18(3):151-166. doi: 10.1038/s41575-020-00372-7
7. Jophlin LL, Koutalos Y, Chen C, Shah V, Rockey DC. Hepatic stellate cells retain retinoid-laden lipid droplets after cellular transdifferentiation into activated myofibroblasts. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2018 Nov;315(5):G713-G721. doi: 10.1152/ajpgi.00251.2017
8. Delire B, Stärkel P, Leclercq I. Animal Models for Fibrotic Liver Diseases: What We Have, What We Need, and What Is under Development. J Clin Transl Hepatol. 2015 Mar;3(1):53-66. doi: 10.14218/JCTH.2014.00035
9. Davis BH, Kramer RT, Davidson NO. Retinoic acid modulates rat Ito cell proliferation, collagen, and transforming growth factor beta production. J Clin Invest. 1990 Dec;86(6):2062-70. doi: 10.1172/JCI114943
10. Senoo H, Wake K. Suppression of experimental hepatic fibrosis by administration of vitamin A. Lab Invest. 1985 Feb;52(2):182-94.
11. Seifert WF, Bosma A, Hendriks HF, van Leeuwen RE, van Thiel-de Ruiter GC, Seifert-Bock I, et al. Beta-carotene (provitamin A) decreases the severity of CCl4-induced hepatic inflammation and fibrosis in rats. Liver. 1995 Feb;15(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-0676.1995.tb00098.x
12. Leo MA, Lieber CS. Hepatic fibrosis after long-term administration of ethanol and moderate vitamin A supplementation in the rat. Hepatology. 1983 Jan-Feb;3(1):1-11. doi: 10.1002/hep.1840030101
13. Okuno M, Moriwaki H, Imai S, Muto Y, Kawada N, Suzuki Y, et al. Retinoids exacerbate rat liver fibrosis by inducing the activation of latent TGF-beta in liver stellate cells. Hepatology. 1997 Oct;26(4):913-21. doi: 10.1053/jhep.1997.v26.pm0009328313
14. Seifert WF, Bosma A, Brouwer A, Hendriks HF, Roholl PJ, van Leeuwen RE, et al. Vitamin A deficiency potentiates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. Hepatology. 1994 Jan;19(1):193-201.
15. Samoilov AV, Solovlev VG, Belkina DS, Astakhova TIu, Rokina OA, Kalashnikova SP. Correction of hemostasis changes in hyperthermic exposure with antioxidant vitamin complex. V: Sikorskii AV, Khryshchanovich VIa, Gorlacheva TV, Vismont FI, red. Fundamental'naia nauka v sovremennoi meditsine – 2019: sb materialov satel'nykh distants nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh, Minsk, 22 marta 2019 g. Minsk, RB; 2019. P. 49-52. (In Russ.)
16. Volkova OV, Eletskii IuK. Basics of histology with histological technique. 2-e izd, ispr i dop. Moscow, RF: Meditsina; 1982. 304 p. (In Russ.)
17. Novogrodskaya IaI, Ostrovskaya OB, Kravchuk RI, Doroshenko EM, Guliai IE, Aleshchik Alu, i dr. A method for modeling experimental thioacetamide-induced liver damage in rats. Gepatologiya i Gastroenterologiya. 2020;4(1):90-5. (In Russ.)
18. Millonig GA. Advantages of a phosphate buffer for osmium tetroxide solutions in fixation. J Appl Physics. 1961;13:1637-43.
19. Glauert AM, Glauert RH. Araldite as an embedding medium for electron microscopy. J Biophys Biochem Cytol. 1958 Mar;4(2):191-4. doi: 10.1083/jcb.4.2.191
20. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J Cell Biol. 1963 Apr;17(1):208-12. doi: 10.1083/jcb.17.1.208
21. Taylor SL, Lamden MP, Tappel AL. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. Lipids. 1976 Jul;11(7):530-8. doi: 10.1007/BF02532898

Submitted 29.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Кондратович И.А. – ассистент кафедры инфекционных болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7310-5204>;

Андреев В.П. – к.б.н., профессор кафедры медицинской биологии и генетики, Гродненский государственный медицинский университет;

Кравчук Р.И. – к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Гуляй И.Э. – к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Шалесная С.Я. – младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Гродненский государственный медицинский университет;

Цыркунов В.М. – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>.

Information about authors:

Kondratovich I.A. – lecturer of the Chair of Infectious Diseases, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7310-5204>;

Andreev V.P. – Candidate of Biological Sciences, professor of the Chair of Medical Biology and Genetics, Grodno State Medical University;

Kravchuk R.I. – Candidate of Biological Sciences, senior research officer of the Research Laboratory, Grodno State Medical University;

Gulyai I.E. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, leading research officer of the Research Laboratory, Grodno State Medical University;

Shalesnaya S.Ya. – junior research officer of the Research Laboratory, Grodno State Medical University;

Tsyrkunov V.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-6789>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Гродно, 230009, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней. E-mail: iriskak22@mail.ru – Кондратович Ирина Анатольевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Infectious Diseases. E-mail: iriskak22@mail.ru – Irina A. Kondratovich.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КОЛЕННОГО СУСТАВА

ХОДЬКОВ Е.К., БОЛОБОШКО К.Б.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 35-42.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF THE FIBRINOLYSIS INHIBITORS IN KNEE REPLACEMENT

KNADZKOU Y.K., BALABOSHKA K.B.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):35-42.

Резюме.

Цель – определить эффективность разработанного метода комбинированного применения ингибитора фибринолиза «аминокапроновая кислота», включающего внутривенное введение и местную аппликацию, при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 80 пациентов, которым выполнено тотальное эндопротезирование коленного сустава. В лечении пациентов группы 1 использовали метод комбинированного применения аминокапроновой кислоты, включающий внутривенное и местное введение. В лечении пациентов группы 2 применяли внутривенное введение аминокапроновой кислоты. В лечении пациентов группы 3 применяли внутривенное введение транексамовой кислоты. Пациентам группы 4 операции выполнены без применения ингибиторов фибринолиза. Проводили оценку показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокритного числа, объема кровопотери, функционального результата, экономических затрат.

Результаты. На 1-е и 5-е сутки с момента операции статистически значимо большие показатели гемоглобина $129 \pm 11 / 120 \pm 12$ г/л, количества эритроцитов $4,4 \pm 0,4 / 4,1 \pm 0,4 \times 10^{12}$ /л, гематокритного числа $38 \pm 2,2 / 36 \pm 3,3$ были получены у пациентов группы 1 ($p < 0,05$). Средний объем кровопотери 860 (602;1098) мл был статистически значимо меньшим в группе 1 ($p < 0,05$). Эффективное снижение кровопотери позволило добиться лучшего функционального результата, исключить необходимость гемотрансфузии и сократить экономические затраты в лечении пациентов группы 1.

Заключение. Разработанный метод комбинированного применения ингибитора фибринолиза «аминокапроновая кислота» при эндопротезировании коленного сустава, включающий внутривенное введение и местную аппликацию, обеспечивает благоприятные условия для ранней активизации пациента, улучшает функциональный результат и сокращает экономические затраты за счёт снижения кровопотери.

Ключевые слова: протезирование коленного сустава, кровопотеря, ингибиторы фибринолиза, аминокапроновая кислота, реабилитация.

Abstract.

Objectives. To determine the effectiveness of the developed method of combined use of the fibrinolysis inhibitor aminocaproic acid, including intravenous administration and local application, during knee replacement.

Material and methods. A prospective randomized study included 80 patients who had undergone total knee replacement. In the treatment of group 1 patients, the method of combined use of aminocaproic acid, including intravenous and local administration, was used. Intravenous administration of aminocaproic acid was used in the treatment of group 2 patients. Intravenous administration of tranexamic acid was used in the treatment of group 3 patients. Group 4 patients underwent operations without the application of fibrinolysis inhibitors. The indices of hemoglobin, erythrocytes, hematocrit number,

blood loss volume, functional result, and also the economic costs were evaluated.

Results. On the 1st and the 5th days after the operation, statistically significantly higher hemoglobin values of $129 \pm 11 / 120 \pm 12$ g/l, the number of red blood cells $4.4 \pm 0.4 / 4.1 \pm 0.4 \cdot 10^{12} / l$, hematocrit number $38 \pm 2.2 / 36 \pm 3.3$ were obtained in patients of group 1 ($p < 0.05$). The average volume of blood loss of 860 (602;1098) ml was statistically significantly lower in group 1 ($p < 0.05$). The effective reduction of blood loss made it possible to achieve a better functional result, to eliminate the need for hemotransfusion and to reduce the economic costs in the treatment of group 1 patients.

Conclusions. The developed method of combined use of the fibrinolysis inhibitor aminocaproic acid in knee arthroplasty, including intravenous administration and local application, provides favorable conditions for early activation of a patient, improves the functional result and cuts the economic costs by reducing blood loss.

Key words: knee replacement, blood loss, fibrinolysis inhibitors, aminocaproic acid, rehabilitation.

Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) на сегодняшний день является наиболее эффективным и экономически целесообразным методом лечения терминальных стадий остеоартрита коленного сустава у пациентов, испытывающих выраженный болевой синдром и значительное нарушение опорной и двигательной функций нижних конечностей. На основе данных национальных регистров, ТЭКС является одним из наиболее распространенных ортопедических вмешательств во всём мире, а количество выполняемых операций может увеличиться в 5-6 раз к 2030 году [1].

Несмотря на доступность данной операции, успех в достижении хороших функциональных результатов и степень удовлетворенности пациента зависят от множества различных факторов. ТЭКС является травматичным хирургическим вмешательством, что может быть связано со значительным объёмом периперационной кровопотери, который в некоторых случаях достигает 1500 мл и более [2]. Развитие анемии в послеоперационном периоде значительно снижает возможности проведения комплекса ранних реабилитационных мероприятий, а также связано с увеличением риска развития гемартроза, околосуставных гематом, отека, скованности при движениях, с необходимостью длительного использования дренажа, увеличением продолжительности пребывания пациента в стационаре, замедлением функционального восстановления, что негативно сказывается на результатах лечения. Учитывая средний возраст пациентов и сопутствующую патологию, необходимость в заместительном использовании компонентов донорской крови варьирует от 10 до 30% [3]. Переливание крови требует значительных экономических затрат и существенно увеличивает риск

развития неблагоприятных клинических исходов и опасных осложнений, среди которых могут быть инфекции, связанные с переливанием крови, внутрисосудистый гемолиз, коагулопатия, почечная недостаточность, иммунологическая несовместимость и даже летальный исход [4].

На сегодняшний день известны различные методы и тактические подходы, позволяющие снизить объём периперационной кровопотери при ТЭКС: использование препаратов железа и эритропоэтина, заготовка аутокрови на предоперационном этапе, атравматичная (минимально инвазивная) техника выполнения ТЭКС, применение гемоделиции и управляемой гипотонии в сочетании с ингибиторами фибринолиза на интраоперационном этапе, переливание дренажной аутокрови и локальная гипотермия в послеоперационном периоде [2]. Одним из наиболее эффективных и доступных методов снижения кровопотери является применение ингибиторов фибринолиза (ИФ) – транексамовой кислоты (ТК) и аминокапроновой кислоты (АК) в составе комплексного подхода к интраоперационному гемостазу. В то же время, на текущий момент сведения о способе введения и дозировании данных лекарственных средств (ЛС) существенно различаются в литературных источниках, что требует дальнейшего изучения [5].

Цель исследования – определить эффективность разработанного метода комбинированного применения ингибитора фибринолиза «аминокапроновая кислота», включающего внутривенное введение и местную аппликацию при эндопротезировании коленного сустава.

Материал и методы

Для оценки эффективности и безопасности

комбинированного применения АК при ТЭКС проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Дизайн и методика исследования одобрены комитетом по этике УО «Витебский государственный медицинский университет».

В исследование были включены 80 пациентов обоего пола в возрасте от 52 до 78 лет, которым было выполнено первичное ТЭКС по поводу остеоартрита коленного сустава III-IV стадии по классификации Kellgren и Lawrence (1957). Операции выполнены одной хирургической бригадой. В качестве анестезиологического пособия применялась монолатеральная спинальная анестезия. Пневматический турникет накладывали непосредственно перед выполнением доступа и снимали после постановки компонентов эндопротеза перед ушиванием капсулы сустава. В качестве дополнительного метода обезболивания выполняли локальную инфильтрационную анальгезию с учетом топографии основных нервных стволов раствором ропивакаина [6]. Во всех случаях ТЭКС выполняли без использования дренажных систем.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 40 до 80 лет, уровень гемоглобина перед операцией не менее 120 г/л (мужчины) и 110 г/л (женщины). Наличие добровольного информированного согласия пациента.

Критерии исключения пациентов из исследования: склонность к тромбозам и тромбоэмболическим заболеваниям, тромбоз (тромбофлебит глубоких вен, тромбоэмболический синдром, инфаркт миокарда), варикозное расширение вен нижних конечностей, нарушения мозгового кровообращения, коагулопатия, заболевания почек с нарушением их функции, повышенная чувствительность к АК или ТК, отказ пациента от участия в исследовании.

В соответствии с задачами исследования пациенты распределены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, росту, весу, половому составу (табл. 1).

В группу 1 вошли пациенты, которым проводили введение АК по комбинированной схеме. Внутривенное введение указанного ЛС выполняли дважды: непосредственно после регионарной анестезии, до наложения жгута, и после постановки компонентов эндопротеза, перед снятием пневматического турникета – $\frac{1}{2}$ разовой фармакологической дозы (суммарная доза 100 мг/кг массы тела пациента). Дополнительно, перед ушива-

нием операционной раны, проводили локальную аппликацию области хирургического вмешательства раствором АК в течение 5 минут [7].

В группу 2 вошли пациенты, которым проводилось внутривенное введение АК (5% раствор) в дозировке 100 мг/кг до наложения жгута, с повторным введением рассчитанной дозы ЛС через 4 часа.

В группу 3 вошли пациенты, которым проводилось внутривенное введение ТК в дозировке 1 г до наложения жгута.

В группу 4 вошли пациенты, в лечении которых не использовали ИФ.

Дозировки ЛС используемых в группе 1, 2 и 3 являются среднесуточными в соответствии инструкциям Министерства здравоохранения Республики Беларусь к данным ЛС.

Проводили оценку концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокритного объема эритроцитов до операции и в послеоперационном периоде (1-е и 5-е сутки). Определяли значение изменения уровня гемоглобина (разница между предоперационными показателями и полученными на 5-е сутки). С учетом показателей концентрации гемоглобина, оценку объема суммарной кровопотери использовали формулу, предложенную Gross.

Объем суммарной кровопотери рассчитывали, учитывая предоперационные показатели уровня гемоглобина и полученные на 5-е сутки. Анализ изменения уровня гемоглобина проводили, учитывая предоперационные показатели и полученные на 5-е сутки, т.к. за данный временной интервал происходит восстановление объема циркулирующей крови до исходного уровня и изменение концентрации гемоглобина за этот период позволяет наиболее достоверно определить его потерю.

Ранний функциональный результат представлен путем оценки возможности вертикализации пациента в день выполненной операции и измерения объема активных движений в коленном суставе на предоперационном этапе и на 5е сутки с момента операции.

Статистический анализ данных выполняли с помощью программ «Statistica» (Version 10-Index, лицензия №STAФ999K347156W, StatSoftInc, США) и «Excel» (лицензия №89388-707-1528066-65679). Использовали Критерий Шапиро-Уилка для проверки гипотез о виде распределения. В случае нормального распределения применяли t-критерий Стьюдента и диспер-

сионный анализ. При распределении, отличном от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Манна-Уитни и критерий Краскела-Уоллиса. Данные исследований представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медианы (Me) с интерквартильным интервалом [LQ ; UQ] – для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Для анализа категориальных данных использовали критерий χ^2 . За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

До операции среднее значение концентрации гемоглобина у пациентов в группе с применением АК по комбинированной схеме (группа 1) составило 144 ± 11 г/л, в группе с внутривенным введением АК (группа 2) 145 ± 6 г/л, в группе с внутривенным введением ТК (группа 3) 142 ± 11 г/л и в группе без применения ИФ (группа 4) 141 ± 14 г/л. Группы были статистически сопоставимы по исходным данным концентрации гемоглобина ($p = 0,68$).

На 1-е сутки после выполнения ТЭКС наи-

большее значение концентрации гемоглобина было получено в группе 1 и составило 129 ± 11 г/л, что статистически значимо отличалось от значений концентрации гемоглобина, полученных в группе 2 119 ± 11 г/л, группе 3 117 ± 15 г/л и группе 4 97 ± 17 г/л ($p < 0,0001$). Последующий анализ между группами показал статистически значимое отличие показателей группы 1 от группы 2, 3, 4 ($p = 0,03$, $p = 0,01$, $p < 0,0001$). Статистически значимой разницы между значениями концентрации гемоглобина в группах 2 и 3 выявлено не было ($p = 0,96$).

На 5-е сутки после выполнения ТЭКС наибольшее значение концентрации гемоглобина также было получено в группе 1 и составило 120 ± 12 г/л что статистически значимо отличалось от значений концентрации гемоглобина, полученных в группе 2 109 ± 10 г/л, группе 3 111 ± 10 г/л и группе 4 99 ± 9 ($p < 0,0001$). Последующий анализ между группами показал достоверное отличие значений полученных в группе 1 от группы 2, 3, 4 ($p = 0,006$, $p = 0,02$, $p < 0,0001$). Статистически значимой разницы между значениями концентрации гемоглобина в группах 2 и 3 выявлено не было ($p = 0,92$) (табл. 2).

До операции среднее значение количества эритроцитов в группе 1 составило $4,9 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$, в

Таблица 1 – Сравнительная характеристика групп пациентов, (Me ($LQ; UQ$))

Показатель	Значение показателя в группах				P
	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Группа 4, n=20	
Средний возраст (лет)	64 [57;71]	63 [60;69]	67 [58;70]	65 [61;67]	$p = 0,91$
Средний рост (см)	165 [160;170]	162 [158;170]	165 [160;170]	168 [160;175]	$p = 0,42$
Средний вес (кг)	82 [78;89]	84 [74;90]	83 [76;92]	86 [77;94]	$p = 0,35$
ИМТ	32 [30;34]	32 [29;34]	32 [27;34]	32 [29;35]	$p = 0,95$
Количество мужчин / женщин	3/17	3/17	3/17	3/17	

Таблица 2 – Характеристика показателей концентрации гемоглобина, ($M \pm SD$)

Показатель	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Группа 4, n=20	p
Концентрация гемоглобина до операции (г/л)	144 ± 11	145 ± 6	142 ± 11	141 ± 14	$p = 0,68$
Концентрация гемоглобина на 1 сутки с момента операции (г/л)	129 ± 11	119 ± 11	117 ± 15	97 ± 17	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,01$ $p_{1-4} < 0,01$
Концентрация гемоглобина на 5 сутки с момента операции (г/л)	120 ± 12	109 ± 10	111 ± 10	99 ± 9	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} = 0,02$ $p_{1-4} < 0,01$

группе 2 $4,8 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, в группе 3 $4,8 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, в группе 4 $4,6 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$. При сравнительной оценке количества эритроцитов до выполнения ТЭКС статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было ($p=0,24$).

На 1-е сутки после выполнения ТЭКС наибольшее значение количества эритроцитов было получено в группе 1 и составило $4,4 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, что статистически значимо отличалось от значений, полученных в группе 2 $3,9 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$, группе 3 $4 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$, группе 4 $3,1 \pm 0,8 \times 10^{12}/л$ ($p<0,0001$). Последующий анализ между группами показал статистически значимое отличие показателей группы 1 от группы 2, 3, 4 ($p=0,001$, $p=0,01$, $p<0,0001$). Статистически значимой разницы между значениями количества эритроцитов в группах 2 и 3 выявлено не было ($p=0,7$).

На 5-е сутки после выполнения ТЭКС наибольшее значение количества эритроцитов также было получено в группе 1 и составило $4,1 \pm 0,4 \times 10^{12}/л$, что статистически значимо отличалось от значений, полученных в группе 2 $3,6 \pm 0,5 \times 10^{12}/л$, группе 3 $3,6 \pm 0,3 \times 10^{12}/л$, группе 4

$3,1 \pm 0,6 \times 10^{12}/л$ ($p<0,0001$). Последующий анализ между группами показал достоверное отличие показателей группы 1 от группы 2, 3, 4 ($p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,0001$). Статистически значимой разницы между показателями количества эритроцитов в группах 2 и 3 выявлено не было ($p=0,9$) (табл. 3).

До операции среднее значение гематокритного числа в группе 1 составило $42 \pm 2,7$, в группе 2 $41 \pm 2,3$, в группе 3 $41 \pm 2,6$, в группе 4 $40 \pm 3,9$. При сравнительной оценке гематокритного объёма эритроцитов до выполнения ТЭКС статистически значимых межгрупповых отличий выявлено не было ($p=0,19$).

На 1-е сутки после выполнения ТЭКС наибольшее значение гематокритного числа было получено в группе 1 и составило $38 \pm 2,2$, что статистически значимо отличалось от значений, полученных в группе 2 $34 \pm 3,7$, группе 3 $34 \pm 3,8$, группе 4 $28 \pm 5,6$ ($p<0,0001$). Последующий анализ между группами показал достоверное отличие показателей группы 1 от группы 2, 3, 4 ($p=0,001$, $p=0,005$, $p<0,0001$). Статистически значимой раз-

Таблица 3 – Характеристика показателей количества эритроцитов, ($M \pm SD$)

Показатель	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Группа 4, n=20	p
Количество эритроцитов до операции ($\times 10^{12}/л$)	$4,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,4$	$4,6 \pm 0,4$	$p=0,24$
Количество эритроцитов на 1 сутки с момента операции ($\times 10^{12}/л$)	$4,4 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,5$	$4 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,8$	$p1-2<0,01$ $p1-3=0,01$ $p1-4<0,01$
Количество эритроцитов на 5 сутки с момента операции ($\times 10^{12}/л$)	$4,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,5$	$3,6 \pm 0,3$	$3,1 \pm 0,6$	$p1-2<0,01$ $p1-3<0,01$ $p1-4<0,01$

Таблица 4 – Характеристика показателей гематокритного объёма эритроцитов, ($M \pm SD$)

Показатель	Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Группа 3, n=20	Группа 4, n=20	p
Гематокритный объём эритроцитов до операции (%)	$42 \pm 2,7$	$41 \pm 2,3$	$41 \pm 2,6$	$40 \pm 3,9$	$p=0,19$
Гематокритный объём эритроцитов на 1 сутки с момента операции (%)	$38 \pm 2,2$	$34 \pm 3,7$	$34 \pm 3,8$	$28 \pm 5,6$	$p1-2<0,01$ $p1-3<0,01$ $p1-4<0,01$
Гематокритный объём эритроцитов на 5 сутки с момента операции (%)	$36 \pm 3,3$	$32 \pm 2,7$	$32 \pm 2,6$	$28 \pm 3,9$	$p1-2<0,01$ $p1-3<0,01$ $p1-4<0,01$

ницы между значениями гематокритного объёма эритроцитов в группах 2 и 3 выявлено не было ($p=0,8$).

На 5-е сутки после выполнения ТЭКС наибольшее значение гематокритного числа также было получено в группе 1 и составило $36\pm 3,3$, что статистически значимо отличалось от значений, полученных в группе 2 $32\pm 2,7$, группе 3 $32\pm 2,6$, группе 4 $28\pm 3,9$ ($p<0,0001$). Последующий анализ между группами показал достоверное отличие показателей группы 1 от группы 2, 3 ($p=0,001$, $p=0,001$, $p<0,0001$). Статистически значимой разницы между показателями гематокритного объёма эритроцитов в группах 2 и 3 выявлено не было ($p=0,9$) (табл. 4).

Разработанный метод комбинированного применения АК, который включает местную аппликацию раствора ЛС, позволил значительно сократить общую кровопотерю при выполнении ТЭКС, при сравнении с методами внутривенного применения ИФ и без применения ИФ. В группе 1 объём суммарной кровопотери составил 860 (602;1098) мл и был статистически значимо меньшим, чем в группе 2 1174 (947;1311) мл, в группе 3 1114 (961;1253) мл и группе 4 1587 (1279;1649) ($p<0,0001$). Последующий анализ между группами показал статистически значимое отличие показателей группы 1 от группы 2, 3, 4 ($p=0,003$, $p=0,014$, $p<0,0001$). Статистически значимых отличий между группами 2А и 3А выявлено не было ($p=0,42$).

Учитывая гемодинамику, показатели крови, сопутствующую патологию, необходимости в переливании компонентов донорской крови в послеоперационном периоде пациентам групп 1, 2, 3 не возникло, тогда, как в группе 4 - 5 пациентам потребовалось переливание компонентов донорской крови (15 единиц эритроцитной массы, 10 единиц свежезамороженной плазмы) и 14 пациентам потребовалось наблюдение в палате интенсивной терапии в течение суток.

19 пациентов группы 1 были способны к вертикализации и ходьбе со средствами дополнительной опоры в день выполненной операции, в группе 2 и 3 16 и 17 пациентов соответственно ($p=0,15$, $p=0,29$). В группе 4 количество пациентов (9), способных к ранней активизации, было статистически значимо меньшим в сравнении с группой 1 ($p=0,0006$).

Объём активных движений в коленном суставе на предоперационном этапе в группах составил: 1 85 (75;90), 2 90 (75;95), 3 90 (80;95), 4 85

(75;90). Группы были сопоставимы по исходным показателям ($p=0,62$).

На 5-е сутки с момента операции объём активных в движений в коленном суставе в группе 1 составил 80 (75;85), группе 2 75 (70;80), группе 3 75 (70;80), без статистически значимых отличий ($p=0,29$). Объём активных движений в коленном суставе у пациентов группы 4 был статистически значимо меньшим и составил 65 (55;65) ($p<0,0001$).

Средняя стоимость расчетной дозы АК для обеспечения одной операции ТЭКС составляет 2 BYN, тогда как средняя стоимость расчётной дозы ТК 18 BYN. Суммарные экономические затраты на использование АК в лечении пациентов 1 и 2 групп составили по 40 BYN, на использование ТК в группе 3 360 BYN. Средняя стоимость 1 единицы эритроцитной массы составляет 189 BYN, средняя стоимость свежезамороженной плазмы составляет 128 BYN, стоимость койко-дня в отделении РАО составляет 1000BYN. Исходя из этого, экономические затраты на заместительную гемотрансфузию в лечении пациентов группы 4 и пребывание в палате интенсивной терапии составили 18115 BYN. Применение разработанного метода введения АК при ТЭКС позволило сократить экономические затраты в среднем на 905 BYN в расчете на одного пациента.

Обсуждение

Среди ИФ на сегодняшний день наибольшее распространение при выполнении эндопротезирования крупных суставов имеет ТК. Исследователями предложены и описаны различные методы введения данного ЛС при ТЭКС: внутривенное, местное, внутрисуставное [8]. В ряде работ продемонстрировано преимущество местного использования ТК с целью снижения периоперационной кровопотери [9]. Также стоит отметить, что местное использование ИФ позволяет сократить либо исключить необходимость дополнительного внутривенного введения ЛС, что снижает риск развития тромбозмболических осложнений, которые возможны при использовании данных препаратов. Riaz и соавт. в своем метаанализе продемонстрировали сопоставимую эффективность внутривенного введения ТК и АК с позиций снижения интраоперационной кровопотери и частоты осложнений, учета требований к переливанию крови и отметили более низкую стоимость АК, что делает данный препарат более

привлекательной альтернативой ТК для использования при выполнении ТЭКС [5]. Анализ доступных источников показал, что исследования, посвященные местному применению АК в хирургической практике, практически отсутствуют, что является стимулом для более детального изучения данного нового способа использования известного и хорошо зарекомендовавшего себя ИФ.

Проведенные нами сравнительные исследования показали, что разработанный метод применения АК позволил значительно снизить перигерационную кровопотерю. Применение АК по комбинированной схеме не требует повторного введения препарата в послеоперационном периоде, что уменьшает системное воздействие ЛС. Применение АК является предпочтительным в связи с доступностью и меньшей стоимостью расчетной дозы ЛС в сравнении с ТК. Предложенный метод позволяет улучшить результаты лечения пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями коленного сустава за счет исключения необходимости переливания препаратов донорской крови при ТЭКС, а также снижения экономических затрат на обеспечение данного оперативного вмешательства.

Заключение

Разработанный метод комбинированного применения ингибитора фибринолиза «аминокапроновая кислота» при эндопротезировании коленного сустава, включающий внутривенное введение и местную аппликацию, обеспечивает

благоприятные условия для ранней активизации пациента, улучшает функциональный результат и сокращает экономические затраты за счёт снижения кровопотери.

Литература

1. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2007 Apr. – Vol. 89, N 4. – P. 780-785.
2. Blood loss of total knee arthroplasty in osteoarthritis: an analysis of influential factors / Y. Hu [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. – 2018 Dec. – Vol. 13, N 1. – P. 325.
3. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? / T. Themistoklis [et al.] // World J. Orthop. – 2017 Jun. – Vol. 8, N 6. – P. 441-454.
4. Cardone, D. Perioperative blood conservation / D. Cardone, A. A. Klein // Eur. J. Anaesthesiol. – 2009 Sep. – Vol. 26, N 9. – P. 722-729.
5. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study / O. Riaz [et al.] // J. Orthop. Traumatol. – 2019 Jul. – Vol. 20, N 1. – P. 28.
6. Сравнительная эффективность методов анальгезии при эндопротезировании коленного сустава / Е. К. Ходьков [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 66-72.
7. Эффективность комплексного подхода к перигерационному обеспечению эндопротезирования коленного сустава / К. Б. Болобошко [и др.] // Новости хирургии. – 2020. – Т. 28, № 1. – С. 53-61.
8. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis / Y. A. Fillingham [et al.] // J. Arthroplasty. – 2018 Oct. – Vol. 33, N 10. – P. 3090-3098.
9. Moskal, J. T. Intra-articular tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: meta-analysis / J. T. Moskal, S. G. Capps // J. Knee Surg. – 2018 Jan. – Vol. 31, N 1. – P. 56-67.

Поступила 29.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. J Bone Joint Surg Am. 2007 Apr;89(4):780-5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222
2. Hu Y, Li Q, Wei B-G, Zhang X-S, Torsha TT, Xiao J, et al. Blood loss of total knee arthroplasty in osteoarthritis: an analysis of influential factors. J Orthop Surg Res. 2018 Dec 22;13(1):325. doi: 10.1186/s13018-018-1038-0
3. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios DI. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? World J Orthop. 2017 Jun 18;8(6):441-54. doi: 10.5312/wjo.v8.i6.441
4. Cardone D, Klein AA. Perioperative blood conservation. Eur J Anaesthesiol. 2009 Sep;26(9):722-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e32832c5280
5. Riaz O, Aqil A, Asmar S, Vanker R, Hahnel J, Brew C, et al. Epsilon-aminocaproic acid versus tranexamic acid in total knee arthroplasty: a meta-analysis study. J Orthop Traumatol. 2019 Jul 18;20(1):28. doi: 10.1186/s10195-019-0534-2
6. Khodkov EK, Boloboshko KB, Kubrakov KM, Usovich AK, Lovikov DN. Comparative effectiveness of analgesic methods for knee arthroplasty. Vestn VGMU. 2020;19(1):66-72. (In Russ.)
7. Boloboshko KB, Khodkov EK, Kubrakov KM, Abdulina ZN. The effectiveness of an integrated approach to perioperative maintenance of knee arthroplasty. Novosti khirurgii. 2020;28(1):53-61. (In Russ.)
8. Fillingham YA, Ramkumar DB, Jevsevar DS, Yates AJ, Shores P, Mullen K, et al. The efficacy of tranexamic acid in total knee arthroplasty: a network meta-analysis.

J Arthroplasty. 2018 Oct;33(10):3090-8. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.043

primary total knee arthroplasty: meta-analysis. J Knee Surg. 2018 Jan;31(1):56-67. doi: 10.1055/s-0037-1600092

9. Moskal JT, Capps SG. Intra-articular tranexamic acid in

Submitted 29.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Ходьков Е.К. – ассистент кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>;

Болобошко К.Б. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>.

Information about authors:

Khadzkou Y.K. – lecturer of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7929>;

Balaboshka K.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-3439>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. E-mail: khadz Kou@gmail.com – Ходьков Евгений Константинович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Traumatology, Orthopedics & Military Surgery. E-mail: khadz Kou@gmail.com – Yauheni K. Khadz Kou.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ

ДЕРЖАВЕЦ Л.А.¹, КРАСНЫЙ С.А.¹, ЛЕТКОВСКАЯ Т.А.², КАРМАН А.В.¹,
МАКСИМОВ Д.М.¹, БАКУНОВИЧ В.А.¹, ВАНЗИНДО Е.И.², ШИМАНЕЦ С.В.¹

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 43-55.

EARLY DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER WITH THE USE OF ULTRASOUND SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY

DERZHAVETS L.A.¹, KRASNY S.A.¹, LETKOVSKAYA T.A.², KARMAN A.V.¹, MAKSIMOV D.M.¹,
BAKUNOVICH V.A.¹, VANZINDO E.I.², SHIMANETS S.V.¹

¹N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):43-55.

Резюме.

Имеющиеся стандартные методы диагностики рака предстательной железы (РПЖ) достигли своего предела при выявлении ранних форм заболевания. Сравнительно недавно появилась новая, перспективная модальность трансректального ультразвукового исследования (УЗИ) – эластография сдвиговой волны (ЭСВ), позволяющая приблизиться к решению данной проблемы.

Цель – повысить эффективность ранней диагностики РПЖ путем оценки данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ), трансректального УЗИ с ЭСВ (УЗИ-ЭСВ) и систематической биопсии, дополненной целевым этапом.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 186 пациентов с подозрением на РПЖ, которым выполнялись следующие диагностические мероприятия: определение уровня изоформ простатспецифического антигена (ПСА) с вычислением расчетных значений, мультипараметрическая МРТ, трансректальное УЗИ-ЭСВ, биопсия (n=164) с раздельной маркировкой (n=126) и гистологическое исследование.

Результаты. Представлена улучшенная система описания и терминология при оценке данных трансректального УЗИ-ЭСВ с заключительными категориями оценки вероятности наличия РПЖ. Предложен алгоритм ранней диагностики РПЖ с использованием ультразвуковой эластографии. Частота выявления РПЖ в группе пациентов, которым применен новый метод диагностики [n=126], составила 78/126 (61,9%), из них GG (grade group, группа дифференцировки Международного общества уропатологов) ≥ 2 – 39/126 (31,0%), что лучше по сравнению со стандартным подходом. Трансректальное УЗИ-ЭСВ позволило дополнительно выявить 13/78 (16,7%) очагов РПЖ в исследуемой группе из 126 (10,3%) пациентов, у которых РПЖ не был визуализирован на мультипараметрической МРТ, из них GG ≥ 2 был у 6/13 (46,2%). Выявленные на трансректальном УЗИ-ЭСВ РПЖ-очаги в большинстве случаев (11/13 [84,6%]) локализовались в задних отделах.

Закключение. Разработанный метод ранней диагностики РПЖ с использованием ультразвуковой ЭСВ является эффективным и пригодным для использования в клинической практике.

Ключевые слова: простатспецифический антиген (ПСА), рак предстательной железы (РПЖ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мнМРТ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТрУЗИ) с эластографией сдвиговой волны (ЭСВ) (ТрУЗИ-ЭСВ), систематический и целевой этапы биопсии предстательной железы.

Abstract.

The existing standard methods for the diagnosis of prostate cancer (PCa) have reached their limit in the detection of early forms of the disease. Fairly recently a new promising modality of transrectal ultrasound (US) has appeared – shear wave elastography (SWE), allowing to approach the solution of this problem.

Objectives. To increase the effectiveness of early diagnosis of PCa by evaluating the data of multiparametric magnetic resonance imaging (MRI), transrectal US with SWE (US-SWE) and systematic biopsy, supplemented by the target stage.

Material and methods. The material for the study was 186 patients with suspected PCa who underwent the following diagnostic measures: determination of the level of prostate specific antigen (PSA) isoforms with the calculation of calculated values, multiparametric MRI, transrectal US-SWE, biopsy (n=164) with separate labeling (t=126) and histological examination.

Results. Improved reporting system and terminology for data evaluation of transrectal US-SWE with final assessment categories of PCa possibility is presented. A new algorithm for early diagnosis of PCa using ultrasound elastography has been proposed. The incidence of PCa in the group of patients to whom the new diagnostic method [n=126] was applied made up 78/126 (61.9%), out of them GG (grade group of the International Society of Urological Pathology [ISUP]) ≥ 2 was in 39/126 (31.0%), which is better compared to the standard approach. Transrectal US-SWE allowed to identify additionally 13/78 (16.7%) PCa foci in the study group of 126 (10.3%) patients in whom PCa was not visualized on multiparametric MRI, of which GG ≥ 2 was in 6/13 (46.2%). PCa lesions revealed on transrectal US-SWE were localized mainly in the posterior zones (11/13 [84.6%]).

Conclusions. The developed method of early diagnosis of PCa by means of ultrasound SWE is effective and suitable for applying in clinical practice.

Key words: *prostate specific antigen (PSA), prostate cancer (PCa), multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), transrectal ultrasound (TrUS) with shear wave elastography (SWE) (TrUS-SWE), systematic and target stages of prostate biopsy.*

Ранняя диагностика рака – это выявление злокачественных новообразований (ЗНО) на ранней стадии [1], т.е. клинически локализованной опухоли, при которой возможно проведение радикальных методов лечения [2, 3]. Для рака предстательной железы (РПЖ) ранней формой является клинически локализованная опухоль с категорией по TNM (tumor, nodus и metastasis) классификации стадий ЗНО cT1–2N0M0 [2, 4].

По сведениям Белорусского канцер-регистра, отмечается увеличение на 100 000 мужского населения показателя заболеваемости РПЖ до 80,2 случая [5]. Зарегистрировано РПЖ в 2020 году 3 477 новых случаев и умерли от этого заболевания 920 человек. Увеличилось выявление РПЖ в I и II стадии до 56,9% – в 2020 году, что благоприятно влияет на прогноз лечения данной нозологии [5].

Согласно стандартам, при наличии уровня ПСА более 2,5–4,0 нг/мл, показана первичная биопсия предстательной железы под контролем трансректального УЗИ. Выявление злокачественных опухолей простаты с использованием УЗИ в режиме серой шкалы достигает не более 10,0–20,0%, и в современной клинической практике данный метод служит для обеспечения навигации при выполнении биопсии [4].

Использование МРТ при мультипараметрическом режиме увеличивает долю выявления РПЖ при биопсии с целевым получением материала, однако и у данного метода существуют диагностические ограничения для выявления клинически значимой опухоли с суммой баллов Глисона 7. Завершающим этапом верификации заболевания является гистологическое исследование биопсийного материала, и точность данного исследования напрямую зависит от использования методов лучевой диагностики [2–4].

Имеющиеся стандартные методы диагностики достигли своего предела в точности выявления РПЖ, что стимулировало развитие мультипараметрических подходов для МРТ и УЗИ. Сравнительно недавно появилась новая методика в ультразвуковых аппаратах – эластография сдвиговой волны (ЭСВ), которая имеет перспективы приблизиться к решению данных трудностей за счет количественной оценки жесткости ткани [1–4, 6].

В данных литературы отмечается способность ЭСВ выявлять очаги РПЖ преимущественно в задних отделах, а мультипараметрической МРТ в передних [6–11], однако не имеется широко используемой унифицированной системы с определением в ней клинически применимых

референсных показателей жесткости при ЭСВ в рамках мультирежимного ТрУЗИ, включающей категории оценок вероятности РПЖ. Следовательно, разработка метода диагностики ранних форм РПЖ, сочетающего мультипараметрическую МРТ и мультирежимное ТрУЗИ с ЭСВ (ТрУЗИ-ЭСВ), является актуальным, перспективным и клинически оправданным [6].

Систематическая биопсия (этап биопсии) простаты – заданное количество точек (столбиков) взятия (получения) образцов ткани предстательной железы при биопсии по определенной схеме (предусмотренных протоколом систематического получения материала).

Целевая (таргетная) биопсия (этап биопсии) простаты – взятие (получение) образцов (столбиков, точек) ткани предстательной железы при биопсии из очагов (образований) с признаками злокачественного поражения в результатах мультипараметрической МРТ и/или трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волны.

Цель исследования – повысить эффективность ранней диагностики РПЖ путем оценки данных изоформ ПСА с расчетными значениями, мультипараметрической МРТ, трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волны и систематической биопсии, дополненной целевым этапом.

Материал и методы

В данном проспективном исследовании материалом послужили 186 пациентов с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ),

проходивших диагностические мероприятия за период 2017-2021 гг. в республиканском научно-практическом центре онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова. Критериями включения мужчин в исследование являлись показатели, представленные в дизайне исследования (рис. 1).

Критерием исключения была невозможность (противопоказания) проведения всех диагностических мероприятий в полном объеме. Двадцати двум ($n=22$) мужчинам после мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ, на момент анализа данных, не выполнялась биопсия простаты по причине самостоятельного выбора пациентов (отказ от биопсии), совместно обсуждаемым с врачом-онкологом или врачом-урологом и рекомендацией контрольных наблюдений. В большинстве случаев у данных пациентов была низкая вероятность наличия РПЖ по данным уровня ПСА, отсутствия узлов при пальцевом ректальном исследовании, мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ-ЭСВ; медиана [интерквартильный размах (IQR)] периода наблюдений за данными пациентами составила 3,0 [1,7; 3,8] года и за период наблюдения среди них не было зарегистрировано случаев РПЖ.

Биопсия простаты была выполнена 164/186 пациентам, из них в 38/164 случаях систематический этап и целевое получение материала проводились без отдельной маркировки определяемых очагов на мультипараметрической МРТ и/или трансректальном УЗИ-ЭСВ. Только систематический этап биопсии без необходимости целе-

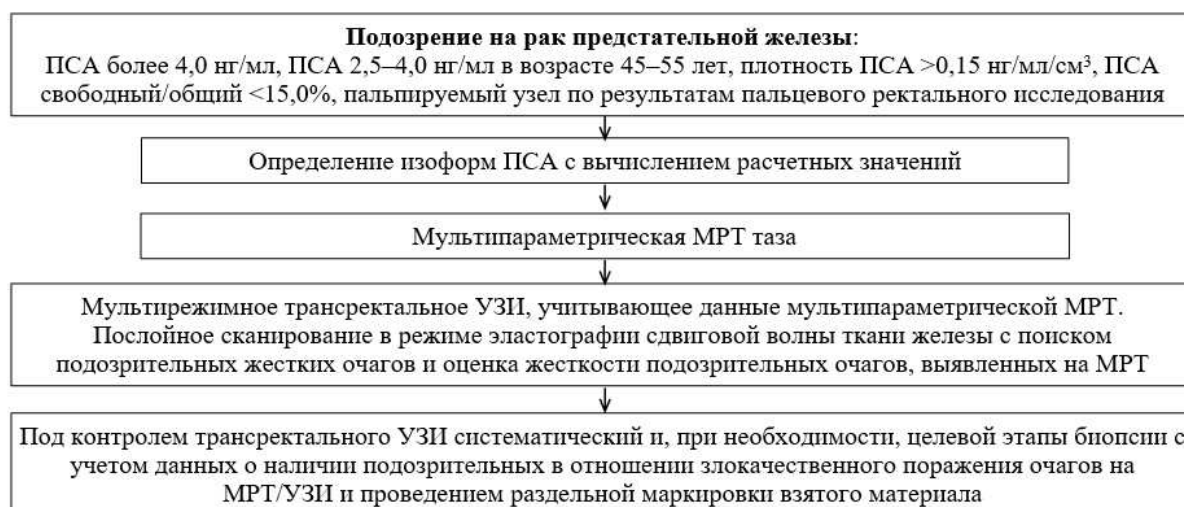


Рисунок 1 – Дизайн исследования по разработке метода ранней диагностики рака предстательной железы с использованием ультразвуковой эластографии сдвиговой волны.

вого был выполнен у 9 мужчин. В анализ были включены пациенты, которые имели результаты в полном объеме выполненных диагностических исследований и с учетом технической возможности ТрУЗИ в зависимости от глубины локализации зоны интереса.

Изоформы простатспецифического антигена

ПСА и концентрации его общего, свободного и [-2]про изоформ устанавливали в сыворотке крови на анализаторе с использованием технологии иммунохемилюминесценции. В дальнейшем вычисляли следующие расчетные значения изоформ ПСА: соотношение свободный/общий ПСА (%), индекс здоровья простаты (ИЗП, Prostate Health Index, PHI), плотность (к объему всей предстательной железы) ПСА (нг/мл/см³) и плотность ПСА к объему транзиторной зоны.

Магнитно-резонансная томография с мультипараметрическим подходом

При МРТ таза с мультипараметрическим подходом использовался высокопольный аппарат 1,5 Тесла. Описание методики сканирования и системы описания представлено в прошлых публикациях [12-14].

Трансректальное УЗИ с эластографией сдвиговой волны

После мультипараметрической МРТ выполнялось трансректальное УЗИ-ЭСВ с использованием системы и внутриволостного датчика. Основное описание методики представлено в прошлых публикациях [12-14].

Коэффициент жесткости (ratio) подозрительного очага определялся на основании отношения кПа самого образования к участку ткани, без выявляемой патологии, аналогичной доли и зоны предстательной железы. Эластографическое сканирование ткани предстательной железы осуществлялось для каждой доли отдельно с расчетом значений жесткости.

В отдельных случаях измерения жесткости не могли быть оценены в связи с незначительной толщиной периферической зоны (менее 0,5 см), удаленностью датчика или отсутствием картирования ткани железы, что относилось к техническим аппаратным ограничениям. Вследствие этого для анализа минимальных значений жесткости были включены 130/164 пациентов, которые имели результаты выполненных исследований с

учетом технической возможности ТрУЗИ и в зависимости от глубины локализации зоны интереса.

Система описания и терминология трансректального УЗИ-ЭСВ

По результатам трансректального УЗИ с ЭСВ при использовании режимов оценки жесткости ткани, эхогенности и васкуляризации в заключении устанавливалась категория оценки, характеризующая вероятность наличия РПЖ по системе описания и терминологии, которая представлена в таблице 1.

При описании значения жесткости ткани простаты наличие признака фиксировалось, когда определялось умеренное увеличение жесткости для периферической зоны $\geq 35,0$ кПа, >2 ratio, для транзиторной зоны $\geq 40,0$ кПа, >2 ratio; наличие выраженного подозрительного признака – повышение жесткости выше порогового уровня в периферической зоне $>85,0$ кПа, >2 ratio, в транзиторной зоне $>95,0$ кПа, $>3,0$ ratio. При описании значения показателя жесткости ткани в подозрительных очагах предстательной железы, выявленных на мультипараметрической МРТ [14]: наличие умеренного подозрительного признака – умеренное повышение жесткости выше уровня $\geq 25,0$ кПа и $\geq 1,5$ ratio для очага в периферической зоне, $\geq 30,0$ кПа и $\geq 1,5$ ratio для очага в транзиторной зоне; наличие выраженного подозрительного признака – выраженное повышение жесткости выше уровня $\geq 70,0$ кПа $\geq 1,5$ ratio для очага в периферической и транзиторной зонах.

При характеристике жесткости ткани использовались термины, отражающие качественные свойства признака, в соответствии с системой описания, которые представляют вид порядковой (ранговой) шкалы, что позволяет стандартизировать и уменьшить вариабельность интерпретации изображений разными лучевыми диагностами, улучшить воспроизводимость измерений и сопоставимость получаемых данных. Признаки РПЖ по данным трансректального УЗИ-ЭСВ описаны в прошлых публикациях [12-14].

Выполнение биопсии простаты

Выполнялись систематический и, при необходимости, целевой этапы биопсии под трансректальным УЗ-контролем с учетом данных о наличии подозрительных в отношении злокачественного поражения очагов на мультипараметрической МРТ и/или трансректальном УЗИ с эластографией сдвиговой волны и проведением

Таблица 1 – Система описания и терминология при оценке данных трансректального УЗИ-ЭСВ с оценочными категориями вероятности рака простаты

Оценочные категории	Вероятность рака простаты	Характеристика при наличии подозрительных очагов (эхогенность, жесткость, васкуляризация)	Повышение жесткости умеренное / выраженное (эластография)	Гипоэхогенность умеренная / выраженная (В-режим)	Васкуляризация умеренная / выраженная (ЦДК, ЭДК, SMI)
1 – очень низкая	очень маловероятно	без подозрительных очагов	–	–	–
2 – низкая	маловероятно	без подозрительных очагов с выраженным признаком	±	±	±
3 – промежуточная	сомнительно	наличие очага с одним признаком, имеющего структурное соответствие в разных режимах	+ или ±	+ или ±	+ или ±
4 – высокая	вероятно	наличие очага с двумя признаками, один из них выраженный при структурном соответствии контуров очага в разных режимах	+	+ или ±	+ или ±
5 – очень высокая	высокововероятно	наличие очага с тремя признаками, два из них выраженные при структурном соответствии контуров очага в разных режимах	+	+	+ или ±

раздельной маркировки взятого материала.

Систематический этап при стандартной первичной биопсии простаты состоял из 10-12 столбиков ткани, количество точек могло быть увеличено в зависимости от объема органа и других причин.

Целевой (таргетный) этап биопсии простаты содержал от 3-6 до 8-9 столбиков ткани; в среднем по 2-3 столбика на каждый подозрительный очаг (образование, зону интереса). Данный этап биопсии предстательной железы выполнялся с применением технологии когнитивного или аппаратного совмещения изображений данных мультипараметрической МРТ и трансректального УЗИ с эластографией сдвиговой волны. Сама процедура осуществлялась в амбулаторных условиях. В анализ целевого этапа биопсии включался один доминантный очаг с наибольшей категорией вероятности наличия РПЖ и с учетом результатов гистологического исследования при выявлении РПЖ.

Морфологическая характеристика материала биопсии простаты

Основная методика гистологического исследования описана в прошлых публикациях [12,

13]. В результатах целевого (МРТ/УЗИ) и систематического этапов биопсии отражались следующие показатели морфологических характеристик: число получаемых столбиков ткани; число позитивных столбиков; удельный вес (доля, %) позитивных столбиков; длина биопсийных столбиков (мм); длина опухолевой ткани (мм); удельный вес ткани РПЖ в материале биопсии.

При статистическом анализе данных использовались следующие стандартные подходы доказательной медицины в соответствии с критериями применимости: проверка на нормальность распределения, описание переменных, критерий хи-квадрат (χ^2) Пирсона, однофакторный ROC анализ, бинарная логистическая регрессия, расчет диагностической значимости. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Расчеты выполнялись на компьютере с использованием программы SPSS Statistics 17.

Основные характеристики при обследовании пациентов в рамках проспективного исследования представлены в таблице 2.

Результаты

При ультразвуковой ЭСВ простаты анали-

Таблица 2 – Основные характеристики пациентов с выполненным полным объемом диагностических мероприятий в рамках проспективного исследования (n=164)

Показатели: Me [IQR] / абсолютные числа, доли	Систематический и, при необходимости, целевой этапы биопсии [n=126]	Систематическая биопсия (целевой забор без маркировки) [n=38]
Возраст, лет	62,00 [58,00; 67,00]	62,00 [58,75; 68,00]
общий ПСА, нг/мл	7,95 [5,06; 12,21]	8,50 [4,85; 14,46]
свободный/общий ПСА, %	14,67 [10,41; 18,77]	16,76 [10,38; 26,95]
ИЗП (PHI)	28,93 [22,57; 55,57]	НД
плотность ПСА к V ПрЖ	0,13 [0,09; 0,24]	0,17 [0,08; 0,25]
плотность ПСА к объему ТзЗ	0,26 [0,15; 0,56]	0,30 [0,16; 0,56]
мпMPT PI-RADS 1–2	23/126 (18,3%)	10/38 (26,3%)
мпMPT PI-RADS 3	49/126 (38,9%)	8/38 (21,1%)
мпMPT PI-RADS 4–5	54/126 (42,9%)	20/38 (52,6%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 1–2 (низкая)	17/126 (13,5%)	2/38 (5,3%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 3 (промеж.)	59/126 (46,8%)	22/38 (57,9%)
ТрУЗИ-ЭСВ оценка 4–5 (высок.)	50/126 (39,7%)	14/38 (36,8%)

Примечание: Me – median (медиана), IQR – интерквартильный размах (interquartile range); V – объем (см³); ПрЖ – предстательная железа; ТзЗ – транзитная зона; PHI (ИЗП) – Prostate Health Index (расчетный показатель здоровья простаты); НД – нет данных.

зировалась ткань всей железы, в результате определены минимальные значения жесткости ткани, без выявляемой патологии, периферической и транзитной зон правой и левой долей отдельно с расчетом средних и медианы (табл. 3).

Статистически значимых различий среди показателей уровня жесткости периферической зоны, без выявляемой патологии, предстательной железы в правой и левой долях не определялось ($p>0,05$) и между транзитной зоны простаты в правой и левой долях статистически значимых различий не определялось ($p>0,05$). Определялись статистически значимые различия среди показателей уровня жесткости в периферической и транзитной зонах, без выявляемой патологии предстательной железы в правой доле ($p<0,001$) и в левой доле ($p<0,001$).

На основании оценки количественных параметров жесткости ткани, без выявляемой патологии, диагностическая значимость ультразвуковой ЭСВ при использовании ее в монорежиме без учета данных В-режима и визуализации сосудистого русла (ЦДК, ЭДК, цветной и монохромный SMI) оценивалась для подозрительных в отношении РПЖ участков ткани периферической зоны при следующих показателях: умеренное увлечение жесткости $\geq 35,0$ кПа периферической зоне с коэффициентом жесткости >2 (ratio), $\geq 40,0$ кПа в транзитной зоне, с коэффициентом жесткости

>2 (ratio), что соответствовало увеличению значения кПа на 2σ от среднего нормального значения и 95-му процентилю с учетом округления, клинической целесообразности и данных литературы [6–11].

На основании статистически значимых различий далее анализ подозрительных в отношении РПЖ очагов проводился для каждой зоны отдельно. Использование ROC-анализа, применимого для расчета диагностической значимости ЭСВ в подозрительных на РПЖ очагах, позволило установить пороговые значения жесткости с учетом клинической целесообразности наличия более высокой чувствительности (насколько тест в целом хорош для выявления заболевания).

Определено, что $>85,0$ кПа для периферической зоны с коэффициентом жесткости >2 (ratio), и $>95,0$ кПа для транзитной зоны с коэффициентом жесткости $>3,0$ (ratio) характеризуются как выраженное увеличение жесткости ткани.

ЭСВ в монорежиме не показывает высокой диагностической значимости для обнаружения РПЖ, а при совместном применении с другими режимами ТрУЗИ обладает лучшими визуализационными характеристиками. Совместное использование всех режимов УЗИ для определения заключительной категории оценки, которая характеризует вероятность наличия злокачественной опухоли, представляется более перспектив-

Таблица 3 – Определение минимальных значений жесткости в периферической и тразиторной зонах в правой и левой долях ткани предстательной железы (n=130)

Значения жесткости в периферической и тразиторной зонах	$\bar{x} \pm \sigma$ (95% ДИ)	Медиана [МКР] (95й процентиль [95% ДИ])
Периферическая зона правой доли	19,3±6,6 (18,2–20,5)	18,5 [14,8; 23,9] (31,7 [28,2–33,9])
Тразиторная зона правой доли	27,6±9,5 (26,0–29,1)	26,7 [20,2; 32,6] (45,0 [41,0–48,0])
Периферическая зона левой доли	20,3±7,3 (19,0–21,5)	19,9 [14,4; 24,5] (35,0 [31,6–37,4])
Тразиторная зона левой доли	27,7±9,6 (26,0–29,2)	28,8 [19,3; 34,4] (45,0 [40,0–48,6])

Примечание: \bar{x} – среднее значение; σ – стандартное отклонение; МКР (IQR) – межквартильный размах (interquartile range).

ным. При описании выявленных на ТрУЗИ с ЭСВ подозрительных в отношении РПЖ очагов установлено, что наиболее информативной комбинацией является наличие следующих режимов: В-режим («серой шкалы»); эластография сдвиговой волны и визуализация сосудистого русла (ЦДК, ЭДК, SMI). В данном исследовании представлена разработанная стандартизованная терминология для ТрУЗИ, которая представлена в материалах и методах исследования.

После полного объема диагностических мероприятий при морфологическом исследовании материала в группе пациентов с выполненной биопсией [n=164] РПЖ был диагностирован у 95 мужчин (57,9%), из них GG (ISUP [International Society of Urological Pathology] Grade Group, группа дифференцировки Международного общества уропатологов) ≥ 2 (Глисон $\geq 3+4$) – у 44/95 (61,0%). Морфологическая характеристика биопсийного материала групп пациентов в соответствии с материалом и дизайном исследования отображена в таблице 4.

Частота выявления РПЖ в группе пациентов, которым применен новый метод диагностики [n=126] составила 78/126 (61,9%), из них GG ≥ 2 – 39/126 (31,0%), что лучше на 5–10% в сравнении со стандартными аналогами.

При анализе 126 пациентов подозрительные в отношении РПЖ образования при мультипараметрической МРТ или трансректальном УЗИ-ЭСВ были у 117, среди них у 105 – на мпМРТ и у 108 – на ТрУЗИ-ЭСВ. Характеристика выявленного РПЖ при целевом получении материала из доминантных подозрительных очагов представлена в таблице 5.

РПЖ, при наличии подозрительных оча-

гов, в целевой биопсии выявлялся не более чем в 50,0% случаев.

Из 117 пациентов подозрительные в отношении РПЖ очаги одновременно на мпМРТ и на ТрУЗИ определялись у 96 мужчин, только на мпМРТ – у 9, только на ТрУЗИ – у 12. Выявление РПЖ в целевой биопсии за счет данных ТрУЗИ-ЭСВ представлено в таблице 6.

Дополнительное выявление очагов РПЖ при трансректальном УЗИ-ЭСВ было в 13/78 (16,7%) случаях в исследуемой группе из 126 (10,3%) пациентов, у которых РПЖ не был визуализирован на мпМРТ, из них GG ≥ 2 был у 6/13 (46,2%). Выявленные на ТрУЗИ-ЭСВ РПЖ-очаги в большинстве случаев (11/13 [84,6%]) локализовались в задних отделах.

Пример диагностической возможности ранней диагностики РПЖ с использованием мпМРТ и ТрУЗИ-ЭСВ представлен на рисунке 2.

В 8/78 (10,3%) случаях РПЖ (GG ≥ 2 – в 2/78 [2,6%]) был выявлен в целевой биопсии из образования, определяемого на трансректальном УЗИ-ЭСВ, при отсутствии РПЖ в материале систематического этапа биопсии, и из них в 4/8 (50,0%) случаях РПЖ не определялся на мпМРТ.

Разработка клинически применимых количественных значений жесткости ткани выявляемых на мпМРТ образований представлено в результатах опубликованного ранее исследования [14].

Таким образом, предлагается следующий алгоритм диагностики ЗНО простаты с применением ультразвуковой ЭСВ, который представлен на рисунке 3.

На основании результатов диагностических мероприятий формируется показание для выполнения биопсии предстательной железы.

Таблица 4 – Морфологическое исследование биопсийного материала групп пациентов в соответствии с материалом и дизайном исследования

Характеристика биопсийного материала	Проведение биопсии [n=164]	Таргетная (при показаниях) и систематическая биопсии [n=126]	Систематическая биопсия (целевой забор без маркировки) [n=38]
Выявление РПЖ GG \geq 2	95/164 (57,9%) 44	78/126 (61,9%) 39	17/38 (44,7%) 5
cT1c	49/95 (51,6%)	42/78 (53,8%)	7/17 (41,2%)
cT2a	19/95 (20,0%)	17/78 (21,8%)	2/17 (11,8%)
cT2b-c	23/95 (24,2%)	17/78 (21,8%)	6/17 (35,3%)
cT3a-b	4/95 (4,2%)	2/78 (2,6%)	2/17 (11,8%)
Число столбиков биопсии	27,0 [18,0; 31,0]	29,0 [24,0; 32,0]	16,0 [12,0; 24,0]
Общая длина биопсии, мм	292,0 [184,6; 348,8]	310,0 [226,0; 363,8]	172,0 [140,5; 300,0]
Число столбиков (пац. с РПЖ)	27,0 [17,5; 30,5]	29,0 [24,0; 32,0]	16,0 [12,0; 24,0]
Длина биопсии, мм (пац. с РПЖ)	300,0 [212,0; 350,0]	310,0 [249,0; 370,0]	160,0 [138,8; 300,0]
Число позитивных столбиков	4,0 [2,0; 8,0]	5,0 [2,0; 8,8]	2,0 [1,5; 3,5]
Доля позитивных столбиков, %	17,6 [7,4; 32,4]	18,5 [6,7; 33,1]	16,7 [8,3; 21,4]
Длина опухоли, мм	12,0 [2,0; 33,5]	14,5 [2,0; 36,5]	3,5 [2,0; 4,5]
Доля опухолевой ткани РПЖ, %	4,7 [1,3; 12,8]	5,7 [0,9; 12,9]	2,2 [1,5; 4,1]
Длина РПЖ столбиков, мм	40,0 [20,0; 93,3]	47,9 [20,5; 107,5]	22,5 [16,3; 28,8]
Доля опухолевой ткани позитивных столбиков, %	28,2 [15,3; 44,0]	31,2 [12,9; 46,4]	20,0 [16,8; 21,7]

Таблица 5 – Характеристика выявленного рака предстательной железы при целевом получении материала из доминантных образований, определяемых на МРТ или УЗИ-ЭСВ

Показатели в биопсийном материале	Очаги на мпМРТ	Очаги на ТрУЗИ-ЭСВ
Выявление РПЖ в целевом этапе, из них РПЖ GG \geq 2	51/105 (48,6%) 32/105 (30,5%)	54/108 (50,0%) 33/108 (30,6%)
Нет РПЖ в целевом этапе биопсии	54/105 (51,4%)	54/108 (50,0%)

Таблица 6 – Дополнительное к мпМРТ выявление рака предстательной железы за счет данных ТрУЗИ-ЭСВ

Показатели в биопсийном материале	Нет подозрительных очагов на мпМРТ [n=12]	РПЖ отсутствует в таргетной биопсии из определяемых на мпМРТ очагов [n=54]	Дополнительное выявление РПЖ в другом ТрУЗИ-ЭСВ очаге, не определяемом на мпМРТ в группе [n=51] пациентов с установленным РПЖ в первом доминантном мпМРТ очаге
Выявление РПЖ в образованиях, определяемых на ТрУЗИ-ЭСВ	Выявлено +3/12 случая РПЖ за счет ТрУЗИ-ЭСВ	Выявлено дополнительно +5/54 случаев РПЖ за счет ТрУЗИ-ЭСВ	Выявлено дополнительно +5/51 случаев РПЖ за счет ТрУЗИ-ЭСВ

Решение о назначении процедуры может измениться на основании индивидуальной оценки риска (возраст, ожидаемая продолжительность жизни, наследственность и другие). Никакой из диагностических критериев не может являться абсолютным для отказа от выполнения биопсии

предстательной железы.

Обсуждение

В связи с тем, что при выявлении подозрительных очагов на мпМРТ только у 53/114 (46,5%)

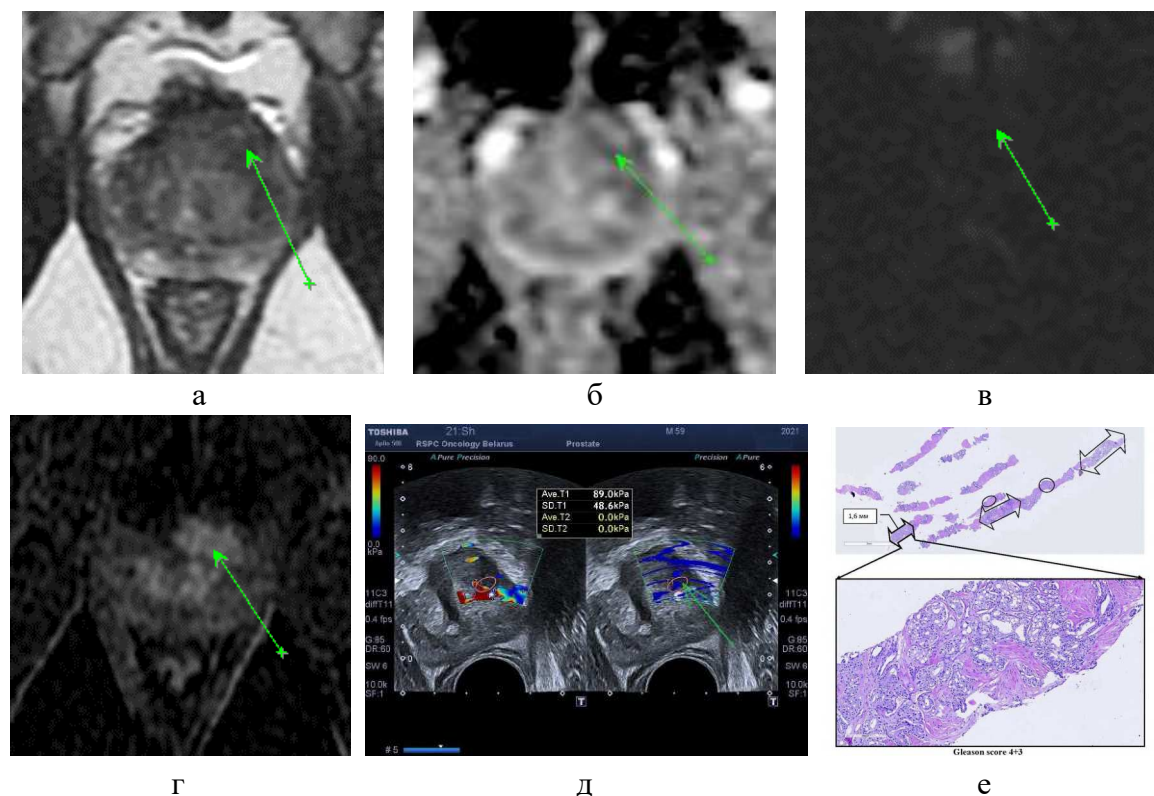


Рисунок 2 – Пациенту Ш. 59 лет, с ПСА 12,0 нг/мл выполнялась мультипараметрическая МРТ таза, при которой с учетом совместного анализа T2-взвешенных изображений (а), карты ИКД (б), ДВИ с высоким фактором b (в) и динамическим контрастным усилением в левой доле транзиторной зоны спереди (ретроспективно) выявлен очаг (указано стрелкой) с сомнительной вероятностью клинически значимого РПЖ (PI-RADS 3); на трансректальном УЗИ-ЭСВ (д) в данном участке определяется подозрительный гипоэхогенный очаг с повышением жесткости до 89,0 кПа (указано стрелкой); после выполнения биопсии из данной зоны интереса диагностирован рак простаты (е) с суммой Глисона 4+3 (ISUP Grade Group 3).

в целевой биопсии выявляется РПЖ, актуальным является повышение диагностической значимости данного метода исследования. Дополнительным диагностическим ограничением в разрешающей способности мпМРТ является частое $\approx 30,0\%$ [57/164 (34,8%)] наличие сомнительной вероятности наличия кзРПЖ с категорией оценки PI-RADS 3. Перспективным методом уточняющей диагностики при подозрении на РПЖ является применение трансректального УЗИ-ЭСВ с использованием системы описания и терминологии. В данном исследовании показано выявление подозрительных образований на ТрУЗИ-ЭСВ, что позволило диагностировать дополнительные очаги РПЖ, которые не определялись на мпМРТ. И в данном исследовании представлена методика сканирования и улучшенная система интерпретации данных при трансректальном УЗИ-ЭСВ, что наиболее важно при наличии сомнительной вероятности злокачественной опухоли на мульт-

типараметрической МРТ.

В данных литературы группы авторов указывают об определенных ограничениях ЭСВ при значительном удалении зоны интереса от датчика [6, 9, 10], однако в данном исследовании осуществлено решение данной проблем за счет совместного применения мпМРТ и ТрУЗИ с ЭСВ в связи с тем, что эластография позволяет выявлять РПЖ в задних частях железы, тогда как мультипараметрическая МРТ имеет преимущество в передних отделах.

В простате с большим объемом распространение волны может быть недостаточно глубоким для оценки передних отделов железы. Импульсный толчок акустической волны ослабляется по мере прохождения через ткань, что ограничивает оценку глубоко локализующихся повреждений (0,3-4,0 см) [15]. Дополнение данных ТрУЗИ-ЭСВ простаты результатами мпМРТ позволяет при наличии кальцинатов, увеличива-

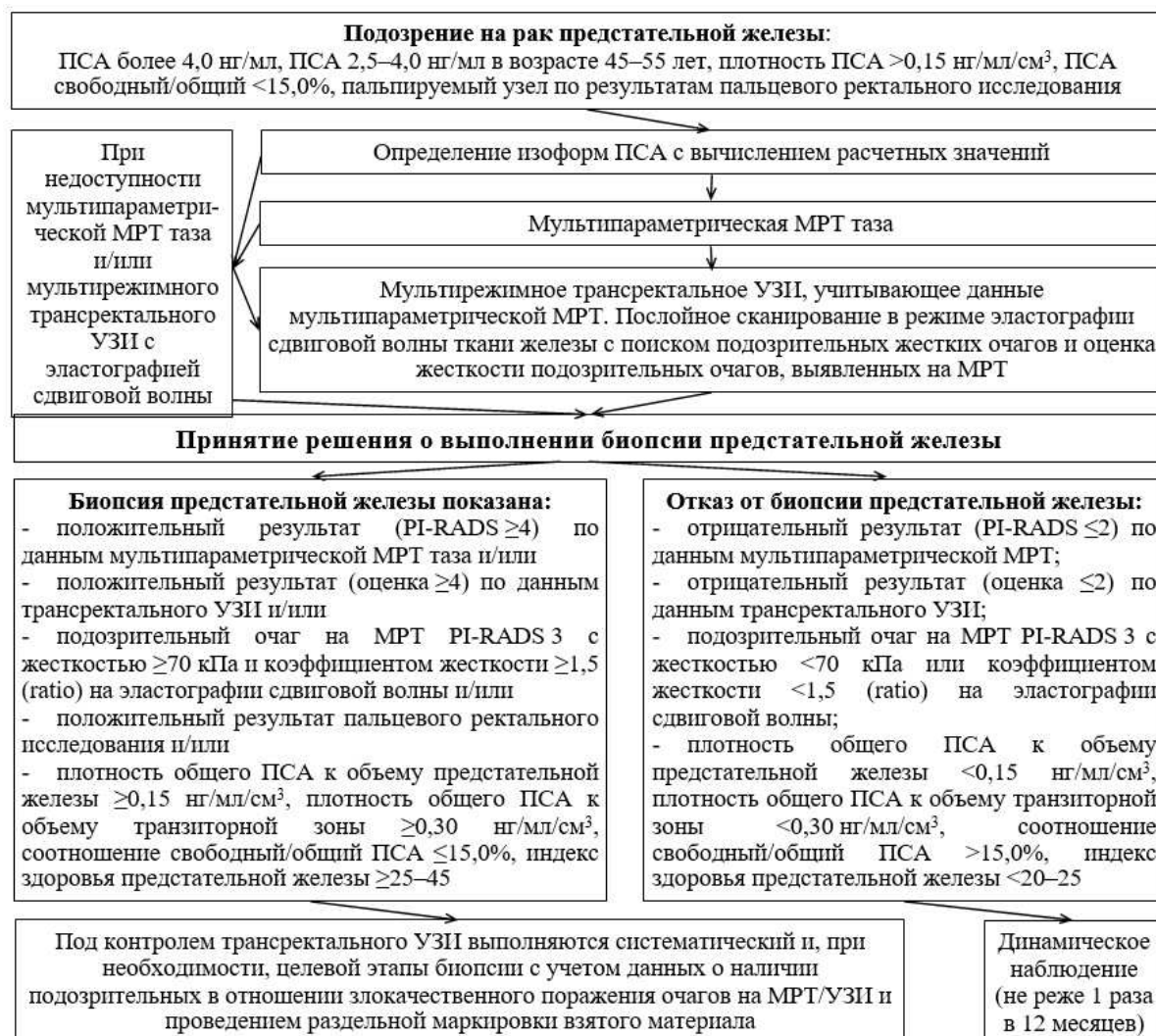


Рисунок 3 – Алгоритм диагностики злокачественных новообразований простаты с применением ультразвуковой эластографии сдвиговой волны.

ющих значения жесткости, нивелировать данное диагностическое ограничение.

В большинстве опубликованных исследований за золотой стандарт при анализе ЭСВ принималась радикальная простатэктомия (РПЭ) [6, 8–15]. В данном проспективном исследовании диагностика имела более выраженный прикладной аспект в связи с использованием биопсийного материала.

Заключение

Разработанный метод ранней диагностики РПЖ с использованием ЭСВ при трансректальном УЗИ является эффективным, технически простым в исполнении и не требует привлечения дополнительных материальных средств. Пред-

лагаемый способ пригоден для использования в клинической практике. Выявление в целевой биопсии опухолевой ткани позволяет выполнять более точную стратификацию пациентов с РПЖ.

Работа выполнена в рамках задания «Разработать и внедрить методы комплексной диагностики рака предстательной и поджелудочной желез с использованием ультразвуковой эластографии» подпрограммы «Онкология» ГНТП «Новые технологии диагностики, лечения и профилактики», ГР № 20192090.

The research work was conducted within the frames of the project «To elaborate and introduce into practice the methods of complex diagnostics of prostate and pancreas cancer using ultrasound elastography», the subprogram «Oncology» of the

SSTP «New technologies of diagnosing, treatment and prevention», SR № 20192090.

Литература

1. Руководство по онкологии : в 2 т. Т. 1 / под общ. ред. О. Г. Суконого ; РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. – Минск : Беларус. энцыкл. імя Пётруся Броўкі, 2015. – 679 с.
2. Prostate Cancer [Electronic resource] : NCCN Guidelines Version 1.2022 / National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Mode of access: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>. – Date of access: 21.12.2021.
3. Ранняя диагностика рака предстательной железы : метод. рекомендации № 19 / Д. Ю. Пушкарь [и др.]. – Москва : АБВ-пресс, 2015. – 52 с.
4. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Electronic resource] / N. Mottet [et al.] // European Association of Urology. – Mode of access: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. – Date of access: 21.12.2021.
5. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010–2019 гг. / А. Е. Океанов [и др.] ; под ред. С. Л. Полякова. – Минск : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2020. – 298 с.
6. Shear-Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis / S. Woo [et al.] // AJR. Am. J. Roentgenol. – 2017 Oct. – Vol. 209, N 4. – P. 806–814.
7. Automated multiparametric localization of prostate cancer based on B-mode, shear-wave elastography, and contrast-enhanced ultrasound radiomics / R. R. Wildeboer [et al.] // Eur. Radiol. – 2020 Feb. – Vol. 30, N 2. – P. 806–815.
8. Shear-wave elastography: role in clinically significant

- prostate cancer with false-negative magnetic resonance imaging / L. H. Xiang [et al.] // Eur. Radiol. – 2019 Dec. – Vol. 29, N 12. – P. 6682–6689.
9. Characterisation of Prostate Lesions Using Transrectal Shear Wave Elastography (SWE) Ultrasound Imaging: A Systematic Review / T. Anbarasan [et al.] // Cancers. – 2021 Jan. – Vol. 13, N 1. – P. 122.
10. Использование прицельной биопсии под контролем эластографии сдвиговой волной в диагностике рака предстательной железы / А. А. Камалов [и др.] // Урология. – 2020. – № 6. – P. 106–113.
11. Quantitative ultrasound shear wave elastography (USWE)-measured tissue stiffness correlates with PIRADS scoring of MRI and Gleason score on whole-mount histopathology of prostate cancer: implications for ultrasound image-guided targeting approach / W. Ageeli [et al.] // Insights Imaging. – 2021 Jul. – Vol. 12, N 1. – P. 96.
12. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны с магнитно-резонансной томографией в планировании биопсии предстательной железы / С. В. Шиманец [и др.] // Вестн. Смол. гос. мед. акад. – 2020. – Т. 19, № 1. – С. 161–171.
13. Эластография при ультразвуковом исследовании предстательной железы (часть 2) / С. В. Шиманец [и др.] // Онкол. журн. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 95–106.
14. Шиманец, С. В. Оценка выявленных на мультипараметрической магнитно-резонансной томографии подозрительных очагов с помощью ультразвуковой эластографии сдвиговой волны в комплексной диагностике ранних форм рака предстательной железы / С. В. Шиманец // Онкол. журн. – 2021. – Т. 15, № 3. – С. 35–48.
15. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate / R. G. Barr [et al.] // Ultrasound. Med. Biol. – 2017 Jan. – Vol. 43, N 1. – P. 27–48.

Поступила 01.11.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Sukonko OG, red; RNPTs OMR im NN Aleksandrova. Oncology Guide: v 2 t. T 1. Minsk, RB: Belarus entsykl imia Petrusia Broŭki; 2015. 679 s. (In Russ.)
2. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer: NCCN Guidelines Version 1.2022. 2021. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>. [Accessed 21th Dec 2021].
3. Pushkar DYu, Govorov AV, Sidorenkov AV, Prilepskaia EA, Kovylyna MV. Early diagnosis of prostate cancer: metod rekomendatsii № 19. Moscow, RF: ABV-press; 2015. 52 p. (In Russ.)
4. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. [Accessed 21th Dec 2021].
5. Okeanov AE, Moiseev PI, Levin LF, Evmenenko AA, Ipatii TB; Poliakov SL, red. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of data from the Belarusian Cancer Register for 2010–2019. Minsk, RB: RNPTs OMR im NN Aleksandrova; 2020. 298 p. (In Russ.)
6. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. Shear-

- Wave Elastography for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2017 Oct;209(4):806-814. doi: 10.2214/AJR.17.18056
7. Wildeboer RR, Mannaerts CK, van Sloun RJG, Budäus L, Tilki D, Wijkstra H, et al. Automated multiparametric localization of prostate cancer based on B-mode, shear-wave elastography, and contrast-enhanced ultrasound radiomics. Eur Radiol. 2020 Feb;30(2):806-815. doi: 10.1007/s00330-019-06436-w
8. Xiang LH, Fang Y, Wan J, Xu G, Yao MH, Ding SS, et al. Shear-wave elastography: role in clinically significant prostate cancer with false-negative magnetic resonance imaging. Eur Radiol. 2019 Dec;29(12):6682-6689. doi: 10.1007/s00330-019-06274-w
9. Anbarasan T, Wei C, Bamber J, Barr RG, Nabi G. Characterisation of Prostate Lesions Using Transrectal Shear Wave Elastography (SWE) Ultrasound Imaging: A Systematic Review. Cancers. 2021 Jan;13(1):122. doi: 10.3390/cancers13010122
10. Kamalov AA, Kadrev AV, Mitkova MD, Danilova NV, Kamalov DM, Sorokin NI, i dr. The use of shear wave elastography-guided targeted biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Urologiia. 2020;(6)106-13. (In Russ.)

11. Ageeli W, Wei C, Zhang X, Szewczyk-Bieda M, Wilson J, Li C, et al. Quantitative ultrasound shear wave elastography (USWE)-measured tissue stiffness correlates with PIRADS scoring of MRI and Gleason score on whole-mount histopathology of prostate cancer: implications for ultrasound image-guided targeting approach. *Insights Imaging*. 2021 Jul;12(1):96. doi: 10.1186/s13244-021-01039-w
12. Shimanets SV, Karman AV, Zakharova VA, Rybalko IaS, Nabebina TI, Letkovskaia TA, i dr. Shear wave ultrasound elastography with magnetic resonance imaging in planning prostate biopsy. *Vestn Cmol Gos Med Akad*. 2020;19(1):161-71. (In Russ.)
13. Shimanets SV, Karman AV, Khoruzhik SA, Khelashvili SR, Karman TA. Elastography in ultrasound examination of the prostate gland (part 2). *Onkol Zhurn*. 2018;12(4):95-106. (In Russ.)
14. Shimanets SV. Evaluation of suspicious lesions identified on multiparameter magnetic resonance imaging using shear wave ultrasound elastography in the complex diagnosis of early forms of prostate cancer. *Onkol Zhurn*. 2021;15(3):35-48. (In Russ.)
15. Barr RG, Cosgrove D, Brock M, Cantisani V, Correas JM, Postema AW, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 5. Prostate. *Ultrasound Med Biol*. 2017 Jan;43(1):27-48. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2016.06.020

Submitted 01.11.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Державец Л.А. – д.б.н., заведующий клинико-диагностической лабораторией, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова;

Красный С.А. – д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Беларуси, заместитель директора по научной работе, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>;

Летковская Т.А. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: 0000-0001-9086-2867;

Карман А.В. – к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-3882>;

Максимов Д.М. – врач-интерн рентгеновского отделения, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6308-2451>;

Бакунович В.А. – врач-интерн рентгеновского отделения, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-0544>;

Ванзиндо Е.И. – студентка 5 курса лечебного факультета, Белорусский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-6576>;

Шиманец С.В. – научный сотрудник диагностической лаборатории с группой лучевой диагностики, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0898-4628>.

Information about authors:

Derzhavets L.A. – Doctor of Biological Sciences, head of the clinical diagnostic laboratory, N.N.Alexandrov National Cancer Centre of Belarus;

Krasny S.A. – Doctor of Medical Sciences, professor, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, deputy direct or for scientific work, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>;

Letkovskaya T.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Anatomy, Belarusian State Medical University,

ORCID:0000-0001-9086-2867;

Karman A.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, leading research officer of the diagnostic laboratory with the radiology group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-3882>;

Maksimov D.M. – medical intern of the X-ray department, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6308-2451>;

Bakunovich V.A. – medical intern of the X-ray department, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5618-0544>;

Vanzindo E.I. – the fifth-year medical student, Belarusian State Medical University, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-6576>;

Shimanets S.V. – research officer of the diagnostic laboratory with the radiology group, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0898-4628>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 223040, агрогородок Лесной, Минский район, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, диагностическая лаборатория с группой лучевой диагностики. E-mail: serg.shimanets@gmail.com – Сергей Валерьевич Шиманец.

Correspondence address: Republic of Belarus, 223040, Minsk district, agrogorodok Lesnoy, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, the diagnostic laboratory with the radiology group. E-mail: serg.shimanets@gmail.com – Sergey V. Shimanets.

ЭХОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНЫМ КОЛИТОМ ПРИ COVID-19

РУЦКАЯ И.А.¹, ПИМАНОВ С.И.²

¹Витебская областная клиническая инфекционная больница, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 56-66.

ECHOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF THE COLON IN PATIENTS WITH PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS IN CASE OF COVID-19

RUTSKAYA I.A.¹, PIMANOV S.I.²

¹Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):56-66.

Резюме.

Целью исследования явился анализ эхографической картины ободочной кишки пациентов с псевдомембранозным колитом (ПМК) на фоне COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 24 пациента с ПМК и COVID-19 (1 группа), 24 пациента с инфекцией COVID-19 без диареи (2 группа) и 24 практически здоровых обследуемых (3 группа, контрольная). Верификация диагноза коронавирусной инфекции осуществлялась выделением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Инфекцию *Clostridioides difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале пациентов токсинов микроорганизма. Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли с использованием конвексного 3,5–4,0 МГц и линейного 9,0–10,0 МГц датчиков без специальной подготовки пациентов к исследованию.

Результаты. Все пациенты 1-й группы имели утолщенную стенку ободочной кишки от 3,5 до 11,2 мм. Среди пациентов 2-й группы толщина стенки кишки в 25% случаев была до 2 мм включительно, в 75% – 2,1 мм и более, из них у каждого четвертого превышала 3 мм. Толщина стенки кишки между 1-й и 2-й группами пациентов, а также 1-й и 3-й группами пациентов имела статистически значимые отличия, между 2-й и 3-й группами такой закономерности выявлено не было. Прогрессирование УЗ признаков поражения ободочной кишки у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 сопровождалось ухудшением клинического состояния пациентов и усугублением характерных лабораторных изменений. При положительном ответе на терапию ПМК происходит регрессия УЗ изменений кишечной стенки, но существует некоторая задержка нормализации регистрируемых при УЗИ структурных изменений. Во всех случаях ПМК на фоне COVID-19 происходит потеря или ослабление стратификации кишечной стенки. Завершение лечения ПМК при толщине стенки кишки более 4,5 мм сопровождается возникновением рецидивов.

Заключение. УЗИ кишечника у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 позволяет объективизировать состояние стенки кишки и корректировать ведение пациентов.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, COVID-19, SARS-CoV-2; псевдомембранозный колит, *Clostridioides difficile*, ободочная кишка.

Abstract.

Objectives. To analyze the colon echographic images of patients suffering from pseudomembranous colitis (PMC) with COVID-19.

Material and methods. 24 patients with PMC and COVID-19 (group 1), 24 patients with COVID-19 infection without diarrhea (group 2) and 24 practically healthy subjects (group 3, the control one) were examined. The diagnosis of coronavirus infection was verified by isolating SARS-CoV-2 RNA by polymerase chain reaction from the mucous membrane of the

upper respiratory tract. Clostridioides difficile infection was detected by means of an immunochromatographic test with the determination of microbial toxins in the feces of patients. Ultrasound investigation (US) was performed using convex 3.5-4.0 MHz and linear 9.0-10.0 MHz probes without special preparation of patients for the examination.

Results. All patients of group 1 had a thickened colon wall from 3.5 up to 11.2 mm. Among the patients of the 2nd group, the thickness of the intestinal wall in 25% of cases was up to 2 mm inclusively, in 75% – 2.1 mm or more, of which in every fourth case it exceeded 3 mm. The thickness of the bowel wall between the 1st and the 2nd groups of patients, as well as the 1st and the 3rd groups of patients, had statistically significant differences, no such pattern was found between the 2nd and the 3rd groups. The progression of ultrasound signs of colon lesions in patients suffering from PMC with COVID-19 was accompanied by a worsening of their clinical condition and the aggravation of characteristic laboratory changes.

With a positive response to PMC therapy regression of ultrasound changes in the intestinal wall occurs, but there is some delay in the normalization of structural changes recorded by ultrasound. In all cases of PMC with COVID-19, a loss or weakening of the stratification of the bowel wall is observed. To completion of PMC treatment when the intestinal wall thickness exceeds 4.5 mm is accompanied by the occurrence of relapses.

Conclusions. Ultrasound of the intestine in patients having PMC with COVID-19 makes it possible to objectify the condition of the bowel wall and to adjust the management of patients.

Key words: ultrasonography, COVID-19, SARS-CoV-2, pseudomembranous colitis, Clostridioides difficile, colon.

На сегодняшний день не вызывает сомнений полиорганный характер воздействия новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Хотя поражаются преимущественно легкие, изменения происходят также в других системах и органах, в частности в кишечнике [1, 2]. Клинические проявления изменений в желудочно-кишечном тракте, такие как боль в животе и диарея, наблюдаются в 4-37% случаев [2]. По данным компьютерной томографии (КТ) установлено, что у 5–29% пациентов с коронавирусной инфекцией регистрируется утолщение кишечной стенки [3, 4]. Описано развитие редких, потенциально фатальных изменений кишечника вплоть до токсической дилатации толстой кишки и нейтропенического энтероколита.

Предполагаются следующие основные причины изменений кишечника при инфекции COVID-19: 1) прямое воздействие коронавируса на кишечный эпителий и стенку кишки с возникновением неспецифической воспалительной инфильтрации, к этому добавляется иммунная реакция организма вплоть до «цитокинового шторма» с системным воспалительным ответом, возникновением васкулита в кишечной стенке и тромбированием мелких сосудов; 2) мезентериальный артериальный и портальный тромбоз, риск которых при коронавирусной инфекции возрастает из-за нарушений гемостаза; 3) псевдомембранозный колит (ПМК), вызываемый микроорганизмом Clostridioides difficile (C.difficile) [2, 5]. Среди клинически значимых изменений кишечника при COVID-19 последняя причина является, вероятно, наиболее частой [2].

Рост заболеваемости ПМК может быть результатом необоснованного широкого применения антибиотиков при лечении пневмоний у пациентов с COVID-19 [6]. Итальянские исследователи обнаружили связь повышенного риска ПМК при COVID-19 с предшествующей госпитализацией, применением антибиотиков и глюкокортикостероидов [7]. В то же время ужесточение гигиенических требований может уменьшать частоту этого заболевания кишечника. Некоторые авторы связывают рост заболеваемости ПМК среди пациентов стационара с изменением микрофлоры кишечника при COVID-19. Если в первые месяцы пандемии назначение антибиотиков с момента диагностики заболевания наблюдалось во всем мире повсеместно [6], сейчас пришло понимание неправомерности такого лечения. При обращении пациентов с COVID-19 за медицинской помощью частота бактериальной коинфекции составляет всего 3,5%, с учетом дальнейшего течения заболевания бактериальная инфекция регистрируется в 6,9–14,3% случаев, причем чаще при тяжелом течении заболевания [8]. Российские «Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в 13-й версии указывают: «подавляющее большинство пациентов с COVID-19, особенно при легком и среднетяжелом течении, НЕ НУЖДАЮТСЯ в назначении антибактериальной терапии» (стиль выделения текста в источнике сохранен) [9]. Тем не менее, частота применения антибиотиков при COVID-19 остается высокой, что обуславливает нередкое развитие такого осложнения антибиотикотерапии, как

ПМК. Установлено увеличение заболеваемости ПМК на фоне COVID-19 в 4 раза среди госпитализированных пациентов в сравнении со стационарным контингентом до пандемии [10], что повышает актуальность проблемы. Вместе с тем, наличие двух инфекций повышает риск развития опасных осложнений и неблагоприятного исхода заболевания. Таким образом, разностороннее изучение совместного течения COVID-19 и ПМК представляется актуальной научно-практической задачей.

Эхографические изменения стенки толстой кишки при ПМК, проявляющиеся прежде всего утолщением стенки кишки, описаны еще до появления вируса COVID-19 [11–13], однако какая УЗ характеристика кишечника наблюдается в случае комбинации двух обсуждаемых инфекций, неизвестно.

Утолщение кишечной стенки по данным УЗИ неспецифично и наблюдается при ряде заболеваний: острых и хронических воспалительных заболеваниях кишечника, ишемическом колите, мезентериальном тромбозе, обтурационной непроходимости, злокачественных опухолях, амилоидозе и прочих заболеваниях. Более детальные УЗ характеристики стенки кишки позволяют выявить некоторые особенности при разных заболеваниях кишечника [13]. Например, ультразвуковая диагностика (УЗД) мезентериального артериального тромбоза является рутинной, хотя и непростой в большинстве случаев задачей и предполагает регистрацию снижения кровотока в стенке кишки и наличие тромба в верхней брыжеечной артерии.

Все вышеописанные причины изменений кишечника при COVID-19 требуют различных лечебных мероприятий, поэтому для дифференциальной диагностики нуждаются в изучении, в том числе неинвазивными визуализационными методами. Учитывая тяжесть состояния пациентов и нередко экстраординарный характер оказания медицинской помощи в условиях пандемии, наиболее доступным инструментальным методом выбора изучения стенки кишки обычно оказывается ультразвуковое исследование (УЗИ). В литературе имеются единичные сообщения об ультразвуковой (УЗ) визуализации утолщения кишечной стенки при COVID-19 [14], однако систематизированное изучение таких изменений не проводилось.

Целью исследования явился анализ эхографической картины ободочной кишки пациентов с ПМК на фоне COVID-19.

Материал и методы

Исследование осуществлялось на базе Витебской областной клинической больницы и Витебской инфекционной больницы.

Обследовано 24 пациента с ПМК и COVID-19 (1 группа, COVID-19 + ПМК), 24 пациента с инфекцией COVID-19 (2 группа, COVID-19) и 24 практически здоровых обследуемых (3 группа, контрольная). Возраст пациентов 1-й группы составлял 33–92 года, средний возраст ($M \pm \sigma$) равнялся $63,96 \pm 15,10$ лет, 2-й группы составлял 37–90 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) равнялся $63,83 \pm 11,93$, 3-й группы – 20–73 года, средний возраст – $41,79 \pm 14,19$. В 1-й группе было 11 мужчин и 13 женщин, во 2-й – 11 и 13, в 3-й – 14 и 10 соответственно.

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом при учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем.

Дизайн исследования соответствовал проспективному варианту «случай-контроль» со сплошной случайной выборкой обследуемых с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в 1 группу (COVID-19+ПМК): возраст 18 лет и старше; наличие в анамнезе COVID-19 по данным ПЦР-метода (не более 1 месяца с момента диагностики) и ПМК по характерной клинической картине и положительному иммунохимическому тесту (ИХТ), проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным УЗИ. Критерии включения в 2 группу: возраст 18 лет и старше; наличие COVID-19 по данным ПЦР-метода (не более 3 недель с момента диагностики), отсутствие диареи на момент исследования и в последующие 10 дней. Критерии исключения для 1 и 2 групп: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника; опухолевых или любых хронических системных или тяжелых общих заболеваний. Критерии включения в 3 группу: возраст 18 лет и старше; отсутствие структурных изменений толстой кишки при колоноскопии. Критерии исключения для 3 группы: регистрация в анамнезе любых органических заболеваний кишечника; наличие опухолевых или любых хронических системных или тяжелых общих заболеваний.

Верификация диагноза коронавирусной

инфекции проводилась амплификацией нуклеиновых кислот: осуществлялось выделение РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Использовались ПЦР-наборы для качественного выявления SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в реальном времени наборами «ALSENSE-SARS-CoV-2-RT-qPCR» производства «Альгимед Трейд», РБ.

Инфекцию *Clostridioides difficile* выявляли с помощью иммунохроматографического теста с определением в кале пациентов токсинов А и В *Clostridioides difficile* наборами «Мульти Тест» производства ООО «МультиЛаб», Республика Беларусь.

Использовались общепринятые критерии степени тяжести инфекции COVID-19 и ПМК.

14 пациентов 1-ой группы имели жалобы на боль в животе и все 24 – на диарею за время болезни COVID-19. Частота стула среди обследуемых в 1-й группе составляла от 3 до 22 раз в сутки [Me, 25%;75% = 7, (4; 10)]. 7 пациентов имели тяжелое течение ПМК, 17 – среднетяжелое. Антибиотикотерапия в анамнезе была у всех пациентов.

УЗИ выполняли на аппаратах «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) с конвексными 3,5-4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками и «Mindray M7» (фирма «Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd», КНР) без специальной подготовки пациентов к исследованию. Использовался двумерный серошкальный режим и цветковое доплеровское картирование.

Оценивались качественные и количественные УЗ характеристики кишечной стенки по описанной ранее методике [2, 13]. Определялись следующие показатели: толщина стенки различных отделов толстой кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной), визуализация стратификации стенки, причем определялось, какой слой стенки кишки утолщен преимущественно. Кровоток стенки кишки классифицировался по Limberg. Кроме ободочной кишки, обследовалась тонкая кишка и при утолщении ее стенки этот факт фиксировался как качественная характеристика. В качестве «критического» УЗ показателя изменения использовалось наибольшее значение толщины стенки ободочной кишки любого из ее отделов. В соответствии с рекомендациями Европейской Федерации Обществ Ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine

and Biology – EFSUMB) качестве нормальной толщины кишечной стенки считали ее значение до 2 мм, патологической считали стенку толщиной 3 мм и более [13, 15]. Пациентам 1-й группы осуществлялось динамическое УЗИ ободочной кишки с интервалом 2-5 дней.

Результаты обследования пациентов с COVID-19 и COVID-19+ПМК сравнивались между собой, а также с показателями, полученными в контрольной группе. В 17 случаях прослежен каппаз пациентов после выписки из стационара в плане рецидивов ПМК.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla.», (USA) методами непараметрической статистики с использованием метода Краскела - Уоллиса в независимых выборках. Оценка соответствия нормальному распределению проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Проводилось парное сравнение групп, что не требовало использования поправки Бонферони. Для представления числовых значений полученных результатов применялась описательная статистика: в случае неправильного распределения – в виде медианы (Me), 25-й и 75-й квартилей (25; 75), при правильном распределении значений – в виде среднего (M) и стандартного отклонения (σ). При статистическом анализе бинарных переменных применялись таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 . Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В отличие от здоровых обследуемых (рис. 1) все пациенты 1-й группы (COVID-19 + ПМК) имели утолщенную стенку ободочной кишки от 3,5 до 11,2 мм (табл., рис. 2, 3). Толщину стенки кишки 6 мм и более имели 13 пациентов.

Среди пациентов 2-й группы толщина стенки кишки в 25% случаев была до 2 мм включительно, в 75% – 2,1 мм и более, из них у каждого четвертого превышала 3 мм. Зарегистрировано умеренное утолщение стенки ободочной кишки в пределах 2,1–2,9 мм в 45,8% случаев (12 человек), 3,0–3,5 мм – 20,8% (5 человек) и до 5,3 мм – 4,2% (1 человек).

В контрольной группе утолщение кишечной стенки отсутствовало. Толщина стенки кишки между 1-й и 2-й группами пациентов, а также

Таблица – Толщина стенки толстой кишки у пациентов с псевдомембранозным колитом и COVID-19

Отделы толстой кишки	Показатели	Группы пациентов		
		COVID-19 + ПМК	COVID-19	Контроль
Слепая	Me (25; 75), мм	4,90 (3,90; 8,00) мм	2,40 (1,80; 2,82) мм	1,25 (0,93; 1,50) мм
	n	21	24	18
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,006-----•		
Восходящая	Me (25; 75), мм	4,00 (2,95; 6,15) мм	1,95 (1,70; 2,23) мм	1,25 (1,00; 1,50) мм
	n	23	24	20
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,004-----•		
Поперечная	Me (25; 75), мм	3,80 (2,78; 5,70) мм	1,95 (1,58; 2,20) мм	1,20 (1,00; 1,63) мм
	n	24	24	18
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,018-----•		
Нисходящая	Me (25; 75), мм	4,65 (4,00; 5,85) мм	1,90 (1,50; 2,20) мм	1,50 (1,20; 1,85) мм
	n	24	24	23
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,155-----•		
Сигмовидная	Me (25; 75), мм	5,50 (4,45; 7,35) мм	2,30 (1,88; 2,83) мм	1,70 (1,35; 2,00) мм
	n	23	24	23
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,076-----•		
Максимальная толщина стенки ободочной кишки	Me (25; 75), мм	5,95 (4,60; 7,33) мм	2,50 (2,05; 2,93) мм	1,90 (1,40; 2,00)
	n	24	24	24
	p	•-----<0,001-----•		
		•-----<0,001-----•		
		•-----<0,016-----•		

Примечание: Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й квартили; n – количество пациентов.

1-й и 3-й группами пациентов имела статистически значимые отличия (табл.), между 2-й и 3-й группами такой закономерности выявлено не было.

Пациенты 1-й группы, несмотря на хорошую УЗ визуализацию утолщенной кишечной стенки, имели ослабление или отсутствие стратификации во всех случаях.

Среди пациентов с COVID-19 без диареи

(2-я группа) слои стенки кишки были визуализированы у 22 из 24 пациентов. Из-за выраженного ожирения у 2 пациентов различить слои стенки кишки не представлялось возможным. Стратификация слоев прослеживалась у 17 пациентов 2-й группы, эхогенность каждого слоя соответствовала ультразвуковой норме. В 5 случаях при утолщении стенки толстой кишки стратификация слоев была неубедительной или отсутствовала. Утол-

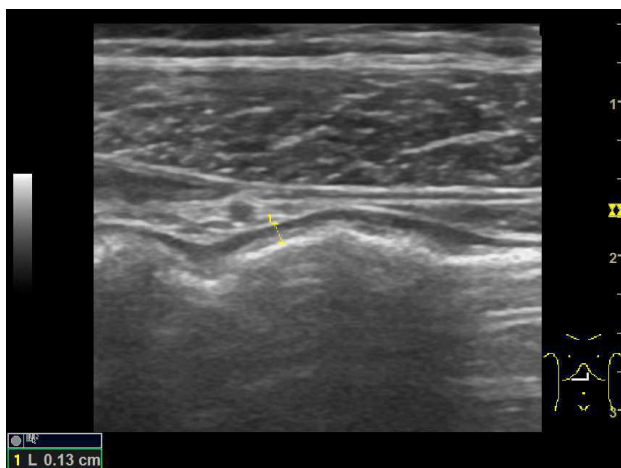


Рисунок 1 – Эхограмма нормальной стенки сигмовидной кишки, толщина стенки (указана маркерами) составляет 1,3 мм; хорошо визуализируются слои стенки кишки.



Рисунок 2 – Эхограмма стенки сигмовидной кишки при псевдомембранозном колите в сочетании с COVID-19, толщина стенки 3,5 мм, стратификация слоев отсутствует.



Рисунок 3 – Эхограмма стенки сигмовидной кишки при псевдомембранозном колите в сочетании с COVID-19, толщина стенки 11,2 мм, стратификация слоев отсутствует.

щенная стенка кишки выглядела умеренно эхогенной. Несмотря на выраженное утолщение стенки кишки, у этих пациентов не было каких-либо клинических кишечных проявлений, но наблюдалось тяжелое течение коронавирусной инфекции.

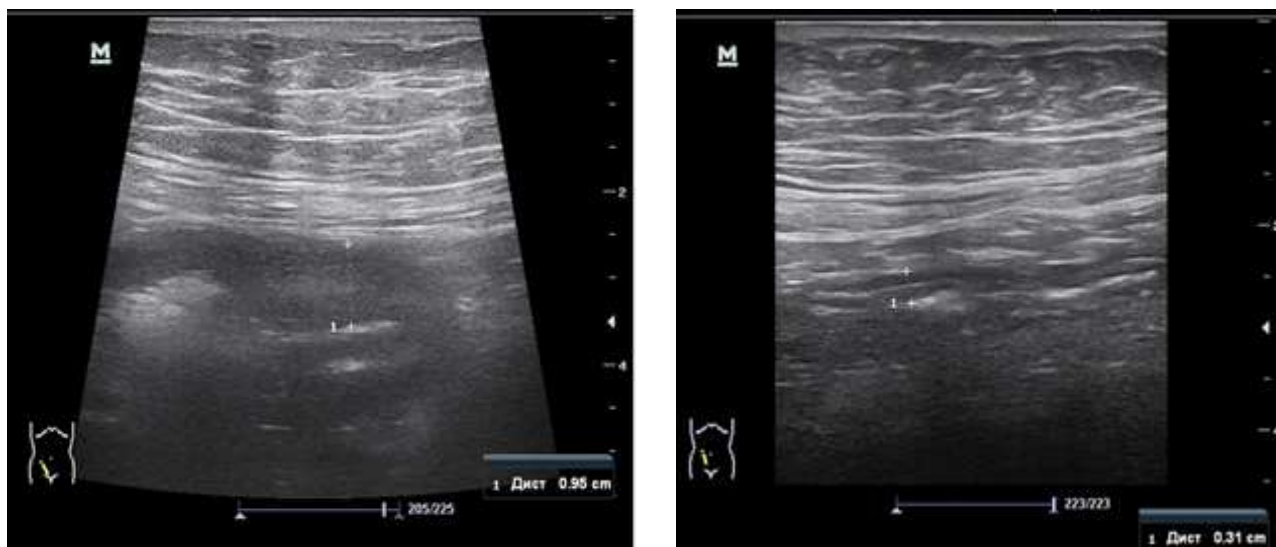
Визуализация стратификации стенки кишки была возможна у всех здоровых обследуемых (3-я группа) и соответствовала классическому делению на 5 слоев (эхогенный пограничный, гипоехогенный слизистый, эхогенный подслизистый, гипоехогенный мышечный и эхогенная сероза).

Кровоток в стенке кишки зарегистрирован

у 9 из 24 пациентов (37,5%). В 7 случаях имела место 2-я степень кровотока по Limberg, в 2-х – 3-я степень.

УЗИ в динамике проводили 23 пациентам 1-й группы (рис. 4, рис. 5). При исходном установлении инфекции COVID-19, еще до появления клинических признаков ПМК, в 3 случаях зафиксировано утолщение стенки кишки, преимущественно за счет подслизистого слоя. Через 1–3 дня после УЗ регистрации утолщения кишечной стенки появлялись типичные клинические и лабораторные проявления ПМК. Толщина стенки кишки на этом этапе обычно превышала 4,0 мм. Последующая эволюция эхографических изменений по мере прогрессирования ПМК заключалась в дальнейшем утолщении стенки ободочной кишки, потери ее слоистости, снижением эхогенности, ослаблении перистальтики и сглаживании гаустрации вплоть до ее исчезновения. В 2-х случаях утолщение стенки кишки не сопровождалось заметным изменением ее стратификации. По мере последующего прогрессирования УЗ признаков имела место тенденция усугубления клинических (учащение стула, лихорадка) и лабораторных неспецифических признаков ПМК (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ, гипопротенемия), несмотря на этиотропную антибактериальную терапию, что наблюдалась у 4 пациентов.

По мере нарастания клинических проявлений ПМК и толщины стенки кровотоков в ней, по данным доплеровского картирования, усиливался. Характерной особенностью было наличие



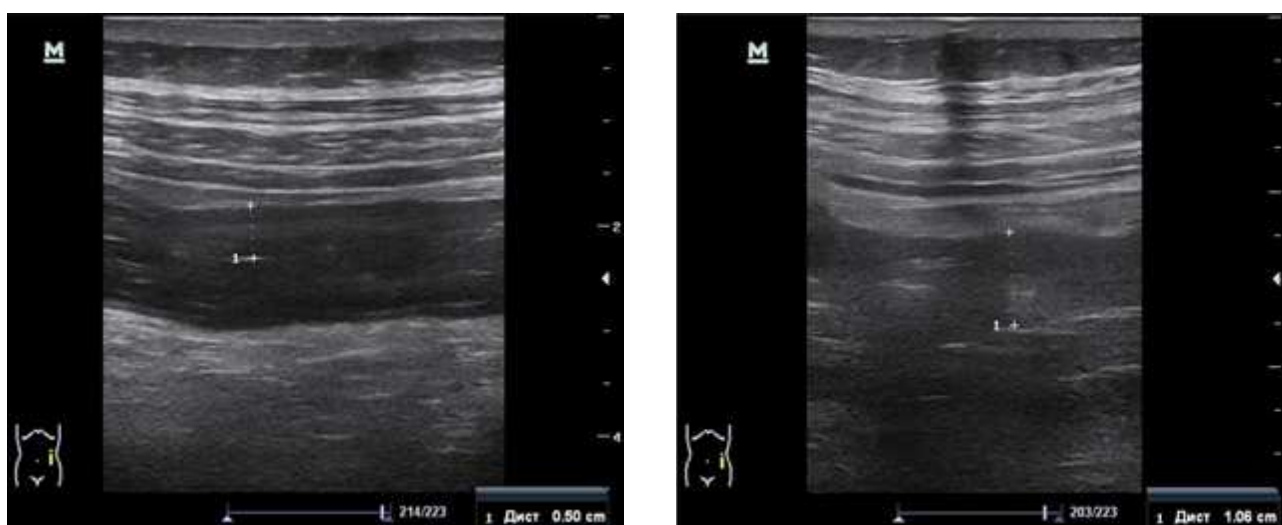
А

Б

Рисунок 4 – Положительная динамика ультразвуковой картины толстой кишки пациента М., 67 лет, при псевдомембранозном колите (среднетяжелое течение) в сочетании с COVID-19.

А – до лечения; толщина стенки слепой кишки 9,5 мм, стратификация слоев отсутствует.

Б – через 10 дней после лечения, отмечается клиническое улучшение, нормализация стула; толщина стенки слепой кишки 3,1 мм, слои стенки кишки различимы.



А

Б

Рисунок 5 – Отрицательная динамика ультразвуковой картины толстой кишки пациента М., 85 лет, при псевдомембранозном колите (тяжелое течение) в сочетании с COVID-19.

А – начало заболевания; толщина стенки нисходящей кишки 5,0 мм, стратификация слоев сглажена.

Б – через 6 дней после предыдущего исследования, отмечается значительное клиническое ухудшение, толщина стенки нисходящей кишки 10,6 мм, стратификация слоев отсутствует.

коротких толстых цветковых линий кровотока. В 2-х случаях прогрессирования тяжелого ПМК отмечено снижение цветового потока при доплеровском картировании, если происходило увеличение диаметра ободочной кишки.

В случае среднетяжелого течения ПМК толщина стенки кишки в большинстве случаев не

превышала 4,0–5,0 мм. В то же время у 5 из 17 пациентов со средней степенью тяжести заболевания толщина стенки была 6–7 мм, а у одного составляла около 8 мм.

При тяжелом ПМК по клинко-лабораторным данным отмечено появление определенных УЗ признаков (маркеров) такого состояния:

толщина стенки ободочной кишки более 7 мм и тотальный характер ее поражения; наличие свободной жидкости в межпетлевых пространствах, повышение эхогенности паракольной клетчатки, утолщение брюшины и стенки тонкой кишки, иногда – возникновение пареза кишки и развитие динамической кишечной непроходимости. При тяжелом ПМК возможен пневматоз кишечной стенки, однако мы этот признак наблюдали только у одного из проанализированных пациентов. Гипоэхогенная стенка кишки с эхогенными складками имела своеобразный вид, который иногда называют «симптомом гармошки». Описанная эхографическая картина наиболее выраженных проявлений заболевания обозначена нами как «тяжелое течение ПМК по УЗ данным».

Прогрессирование или длительное сохранение перечисленных признаков позволяет ожидать появление токсической дилатации толстой кишки и развитие фульминантного ПМК.

Проведенное изучение связи характера течения ПМК с указанными эхографическими маркерами выявило, что во всех 7 случаях тяжелого ПМК по клинко-лабораторным данным имело место наличие по меньшей мере одного, чаще 2-х и более УЗ маркеров тяжелого течения ПМК. В то же время у 11 из 17 пациентов со среднетяжелым течением ПМК по клинко-лабораторным данным не было изменений, характерных для тяжелого течения ПМК по УЗ данным ($\chi^2=5,96$; $p<0,025$). Таким образом, УЗ маркеры тяжелого течения ПМК при COVID-19 соответствовали такому же характеру поражения толстой кишки по клинко-лабораторным данным.

Примечательно, что, несмотря на асцит с гипоальбуминемией, стенка желчного пузыря у большинства пациентов с тяжелым течением ПМК оставалась тонкой, ее толщина не превышала 3 мм.

При положительном ответе на терапию ПМК происходила регрессия УЗ изменений кишечной стенки в порядке, обратном их возникновению во всех 20 проанализированных случаях. При положительной динамике клинической картины ПМК в процессе лечения происходило уменьшение толщины кишечной стенки и уменьшение патологически увеличенного диаметра ободочной кишки. Выявлена важная особенность: у всех осмотренных в динамике 20 пациентов клиническое выздоровление наступало раньше, чем стенка ободочной кишки приходила к УЗ норме.

В процессе изучения катамнеза возникно-

вление рецидивов оценивали в связи с наличием толщины стенки кишки более 4,5 мм после завершения стандартного лечения ПМК. Среди 5 таких пациентов рецидивы возникли во всех случаях. Напротив, при меньшем значении толщины стенки при прекращении лечения рецидивы ПМК не были отмечены ни у одного из 12 пациентов ($\chi^2=12,32$; $p<0,001$). Таким образом, при нормализации толщины стенки кишки перед прекращением лечения инфекции *C.difficile* вероятность рецидивов ПМК является низкой.

Обсуждение

Обнаруженное нами утолщение кишечной стенки у каждого четвертого пациента со среднетяжелым или тяжелым течением COVID-19 еще раз доказывает системный характер поражения организма при этой инфекции. Особое значение имеет фактически латентный характер изменений, т.к. клинически значимой симптоматики со стороны кишечника, в частности диареи, у пациентов 2-й группы не было. Сообщения о возможности латентного поражения коронавирусной инфекцией других органов и систем стали появляться в последнее время. Выявленное нами незначительное утолщение кишечной стенки при COVID-19 без диареи, судя по всему, не несет клинически значимого вклада в общую картину болезни у пациентов в плане дополнительных гастроэнтерологических проявлений.

Полученные данные об изменении толщины кишечной стенки при ПМК соответствуют опубликованным ранее работам [11-13]. По результатам проведенного нами исследования установлено, что имеющиеся основные закономерности эхографической картины ПМК сохраняются на фоне COVID-19.

Хотя известны единичные исследования, констатирующие по результатам КТ утолщение кишечной стенки при коронавирусной инфекции [3, 4], подобные находки при УЗИ, по данным литературы, единичны и, как правило, касаются какой-либо гастроэнтерологической патологии с тяжелыми клиническими проявлениями. Обычно это тромбоз верхней брыжеечной артерии или кишечная непроходимость [14].

Связь эхографических характеристик кишечной стенки со степенью тяжести ПМК имеет большое значение для клинической практики. Нередкой является ситуация, когда бактериальная пневмония и ПМК у пациента создают трудности

в интерпретации лабораторных данных (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка), свидетельствующих об усилении воспаления. Усугубление при УЗИ признаков ПМК позволяет сделать выбор в пользу эскалации лечения ПМК. В то же время следует учитывать, что в отдельных случаях при средней степени тяжести ПМК возможна толщина стенки кишки около 6-8 мм. Важное практическое значение имеет выявление факта прогностического значения в отношении рецидивов ПМК толщины стенки кишки на момент прекращения специфической антимикробной терапии. Таким образом, появляется возможность своевременной коррекции ведения пациентов при появлении дополнительной информации благодаря УЗИ кишечника.

Учитывая возможность изучения толщины и стратификации кишечной стенки при ПМК и COVID-19, создаются предпосылки для дифференциальной диагностики диареи без существенных структурных изменений стенки кишки и с наличием таковых.

Полученные данные о динамике УЗ характеристик кишечной стенки при ПМК на фоне COVID-19 дают возможность объективизации оценки структурных изменений стенки кишки в процессе лечения. Особенно ценно установление того факта, что еще до появления существенных клинических проявлений ПМК обнаруживаются изменения кишечной стенки, заключающиеся в ее утолщении, преимущественно подслизистого слоя. Выявленный при положительной динамике клинической картины ПМК аналогичный тренд в УЗ картине кишечной стенки, при некотором отставании структурных изменений кишки, соответствует известному в колопроктологии факту, который мы неоднократно наблюдали в своей практике. При воспалительных заболеваниях кишечника в процессе регрессии обострения сначала происходят позитивные сдвиги в клинической картине, затем, через несколько недель, отмечается эндоскопическая ремиссия, а позже, через 1-3 месяца, – гистологическая ремиссия и улучшение структурных характеристик кишки по данным визуализационных методов.

Установленные данные по доплеровскому картированию кишечной стенки подтвердили известную закономерность повышения интенсивности кровотока по мере усиления воспаления. Не соответствующее общему правилу снижение цве-

тового потока при доплеровском картировании, которое наблюдалось в двух случаях прогрессирования тяжелого ПМК, в действительности может не являться парадоксальным явлением. Этот факт можно объяснить повышением внутрикишечного давления и ухудшением кровотока при развитии некротических изменений. Подобная ситуация известна при остром гангренозном холецистите и остром гангренозном аппендиците [13].

Обнаруженное нами отсутствие утолщение стенки желчного пузыря при асците и гипоальбуминемии у пациентов с тяжелым течением ПМК, на первый взгляд, противоречит общепринятой точке зрения в УЗД. Однако появились данные, которые показывают более сложный характер этого эхографического симптома, чем казалось ранее. В ведущем американском журнале УЗД «Journal of Clinical Ultrasound» в настоящее время принята в печать статья немецких специалистов, которые убедительно доказывают возможность существования тонкой стенки желчного пузыря на эхограммах при гипоальбуминемии нецирротического характера [16]. Поэтому полученные нами данные вполне вписываются в современный тренд. В настоящее время в мировой литературе, наряду с фундаментальными исследованиями, идет этап феноменологического описания различных клинических ситуаций при COVID-19, которые, вероятно, в дальнейшем будут систематизированы и обобщены на основе раскрытия различных сторон патогенеза этой инфекции.

Исходя из полученных данных следует, что при возникновении диареи у пациентов с COVID-19 на фоне или после антибиотикотерапии требуется назначение теста на наличие *C.difficile* или токсина этого микроорганизма, а также проведение УЗИ кишечника. При наличии клинико-лабораторной картины, характерной для ПМК, в случае отрицательного результата теста на клостридиальный токсин, но присутствии характерных УЗ признаков обсуждаемой инфекции, требуется проведение повторного тестирования.

Разумеется, полученные нами данные нуждаются в детализации, дальнейшем изучении и уточнении. Представляется важным более детально оценить на большем количестве наблюдений динамику УЗ-картины ободочной и тонкой кишки в процессе лечения COVID-19 и ПМК и соотнести тяжесть заболевания, клинико-лабораторные проявления и последующее ведение пациента с эхографической характеристикой кишечника.

Заключение

По данным УЗИ у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 толщина стенки ободочной кишки существенно превышала аналогичные показатели у обследованных с COVID-19 без признаков ПМК и контрольной группы. При ПМК на фоне инфекции COVID-19 максимальная толщина стенки ободочной кишки составила 11,2 мм (медиана – 6,0 мм), в то время как в контрольной группе – 2,0 мм (медиана – 1,9 мм).

Среди пациентов с COVID-19 без диареи толщина стенки кишки в 25% случаев была до 2 мм включительно, в 75% – 2,1 мм и более, из них в 25% – превышала 3 мм. Зарегистрировано умеренное утолщение стенки ободочной кишки в пределах 2,1-2,9 мм в 45,8% случаев (12 человек), 3,0-3,5 мм – 20,8% (5 человек) и более 3,5 мм – 4,2% (1 человек).

Во всех случаях ПМК на фоне COVID-19 происходит потеря или ослабление стратификации кишечной стенки.

Прогрессирование УЗ признаков поражения ободочной кишки у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 сопровождается ухудшением клинического состояния пациентов и усугублением характерных лабораторных изменений. Ультразвуковыми маркерами тяжелого течения ПМК являются следующие признаки: толщина стенки ободочной кишки более 7 мм и тотальный характер ее поражения; наличие свободной жидкости в брюшной полости; повышение эхогенности паракольной клетчатки; утолщение брюшины и стенки тонкой кишки, а также возникновение ее пареза.

При положительном ответе на терапию ПМК на фоне COVID-19 происходит регрессия УЗ изменений кишечной стенки. Положительная динамика УЗ характеристик стенки ободочной кишки у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 соответствует изменениям клинико-лабораторных данных, однако в сравнении с ними существует некоторая задержка нормализации регистрируемых при УЗИ структурных изменений.

Литература

1. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study / L. Pan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020 May. – Vol. 115, N 5. – P. 766–773.
2. Пиманов, С. И. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева // *Клин. разб. в общей медицине.* – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 6–13.
3. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations / R. Bhayana [et al.] // *Radiology.* – 2020 Oct. – Vol. 297, N 1. – P. E207–E215.
4. Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) / S. Goldberg-Stein [et al.] // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2020 Sep. – Vol. 45, N 9. – P. E2613–E2623.
5. COVID-19 induced mesenteric venous infarction / E. Calcagno [et al.] // *Radiol. Case Rep.* – 2021 Aug. – Vol. 16, N 8. – P. 1999–2002.
6. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // *BMJ.* – 2020 Mar. – Vol. 368. – P. m1091.
7. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid) / G. Granata A [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020 Nov. – Vol. 9, N 12. – 3855.
8. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B. J. Langford [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2020 Dec. – Vol. 26, N 12. – P. 1622–1629.
9. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 13 (14.10.2021) [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Режим доступа: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>. – Дата доступа: 25.11.2021.
10. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski [et al.] // *Pol. Arch. Intern. Med.* – 2021 Feb. – Vol. 131, N 2. – P. 121–127.
11. Петрук, М. Н. Псевдомембранозный колит / М. Н. Петрук, С. П. Нешитов // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* – 2009. – № 4. – С. 55–60.
12. Возможности ультразвукового исследования в диагностике псевдомембранозного колита у хирургических больных / О. А. Алексеечкина [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2012. – Т. 22, № 2. – С. 29–35.
13. Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. – Москва : Практ. медицина, 2016. – 415 с.
14. Lui, K. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review / K. Lui, M. P Wilson, G. Low // *Abdom. Radiol. (NY).* – 2021 Mar. – Vol. 46, N 3. – P. 1249–1255.
15. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version) / K. Nylund [et al.] // *Ultraschall. Med.* – 2017 Jun. – Vol. 38, N 3. – P. e1–e15.
16. Pathological gallbladder wall thickening is associated with advanced chronic liver disease and independent of serum albumin [Electronic resource] / S. C. B. Bremer [et al.] // *J. Clin. Ultrasound.* – 2021 Oct. – Mode of access: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.23077>. – Date of access: 25.11.2021.

Поступила 28.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2020 May;115(5):766-73. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620
2. Pimanov SI, Dikareva EA. Gastroenterological manifestations of COVID-19: first generalizations. *Klin Razbor Obshchei Meditsiny*. 2020;1(1):6-13. (In Russ.)
3. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E207-E15. doi: 10.1148/radiol.
4. Goldberg-Stein S, Fink A, Paroder V, Kobi M, Yee J, Chernyak V. Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Sep;45(9):2613-23. doi: 10.1007/s00261-020-02669-2
5. Calcagno E, Sogunro O, Nepal P, Assaker R, Sapire J. COVID-19 induced mesenteric venous infarction. *Radiol Case Rep*. 2021 Aug;16(8):1999-2002. doi: 10.1016/j.radcr.2021.04.083
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar;368:m1091. doi: 10.1136/bmj.m1091
7. Granata G, Bartoloni A, Codeluppi M, Contadini I, Cristini F, Fantoni M, et al. The Burden of Clostridioides Difficile Infection during the COVID-19 Pandemic: A Retrospective Case-Control Study in Italian Hospitals (CloVid). *J Clin Med*. 2020 Nov;9(12):3855. doi: 10.3390/jcm9123855
8. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. M-vo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 13 (14.10.2021). Versiia 13 (14.10.2021). Available from: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>. [Accessed 25th November2021]. (In Russ.)
10. Lewandowski K, Rosolowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzbza W, et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med*. 2021 Feb;131(2):121-127. doi: 10.20452/pamw.15715
11. Petruk MN, Neshitov SP. Pseudomembranous colitis. *Khirurgiia Zhurn im NI Pirogova*. 2009;(4):55-60. (In Russ.)
12. Alekseechkina OA, Dubrov EA, Vladimirova ES, Pinchuk TP, Titova GP. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of pseudomembranous colitis in surgical patients. *Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii*. 2012;22(2):29-35. (In Russ.)
13. Пиманов СИ. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. Москва, РФ: Практ медицина Pimanov SI. Ultrasound diagnostics in gastroenterology. Moscow, RB: Prakt meditsina; 2016. 415 p. (In Russ.)
14. Lui K, Wilson MP, Low G. Abdominal imaging findings in patients with SARS-CoV-2 infection: a scoping review. *Abdom Radiol (NY)*. 2021 Mar;46(3):1249-55. doi: 10.1007/s00261-020-02739-5
15. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version). *Ultraschall Med*. 2017 Jun;38(3):e1-15. doi: 10.1055/s-0042-115853
16. Bremer SCB, Knoop RF, Porsche M, Amanzada A, Ellenrieder V, Neesse A, et al. Pathological gallbladder wall thickening is associated with advanced chronic liver disease and independent of serum albumin. *J Clin Ultrasound*. 2021 Oct. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcu.23077>. [Accessed 25th November2021]. doi: 10.1002/jcu.23077

Submitted 28.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Руцкая И.А. – врач, Витебская областная клиническая инфекционная больница;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Rutskaya I.A. – physician, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital;

Pimanov S.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК. E-mail: pimanovs@tut.by – Пиманов Сергей Иванович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: pimanovs@tut.by – Sergey I. Pimanov.

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ К МОЛЕКУЛЯРНЫМ КОМПОНЕНТАМ АЛЛЕРГЕНА КЛЕЩА ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ DER P1 И DER P2 У ДЕТЕЙ

ХОХА Р.Н.¹, ЗАВОДНИК Л.Б.², ХОХА А.М.³, ПАРАМОНОВА Н.С.¹, ВЕЖЕЛЬ О.В.⁴

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, г. Гродно, Республика Беларусь

³Гродненский государственный аграрный университет, г. Гродно, Республика Беларусь

⁴Гродненская областная детская клиническая больница, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 67-76.

SENSITIZATION TO MOLECULAR COMPONENTS OF HOUSE-DUST MITE ALLERGEN DER P1 AND DER P2 IN CHILDREN

KHOKHA R.N.¹, ZAVODNIK L.B.², KHOKHA A.M.³, PARAMONOVA N.S.¹, VEZHEL O.V.⁴

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno State University named after Yanka Kupala, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno State Agrarian University, Grodno, Republic of Belarus

⁴Grodno Regional Children's Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):67-76.

Резюме.

Цель исследования – установить молекулярный профиль сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена клеща домашней пыли (Der p1 и Der p2) у детей Гродненской области (Республика Беларусь).

Материал и методы. Проведено обследование 61 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет с симптомами аллергии, ассоциированной с клещом домашней пыли. sIgE-антитела аллергена клеща домашней пыли Der p1 и Der p2 определены методом Immuno Cap.

Результаты. sIgE-антитела аллергена клеща домашней пыли к Der p1 и/или Der p2 были выявлены у 83,6% детей. sIgE-антитела к Der p1 обнаружены у 75,4% детей, к Der p2 – у 70,5% детей. sIgE-антитела одновременно к двум молекулярным компонентам пылевого клеща (Der p1+Der p2) выявлены у 62,3% детей. С возрастом соотношение Der p1 и Der p2 изменяется в сторону превалирования распространенности Der p2 ($p=0,02$). Установлено, что 9,8% детей имеют IgE-распознающие антитела к Der p1, но не Der p2 и 6,5% детей имеют IgE-распознающие антитела к Der p2, но не Der p1. У 16,4 % детей с сенсibilизацией к клещу домашней пыли sIgE к Der p1 и Der p2 обнаружены не были. Частота сенсibilизации к Der p1 и Der p2 в зависимости от степени кожной реактивности, установленной по результатам кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами клеща домашней пыли, была следующей: «+» 31,25% и 31,25%, «++» 91,17% и 85,29%, «+++» 80% и 60% соответственно. 9,8% детей с отрицательными результатами кожных прик-тестов (но повышенным уровнем sIgE к клещу домашней пыли) были Der p1-, Der p2- и Der p1+ Der p2-позитивными в 100% случаев.

Закключение. Аллергенные компоненты клеща домашней пыли Der p1 и Der p2 являются мажорными у детей Гродненской области. Диагностический подход с компонентным разрешением для уточнения профилей IgE-опосредованной реактивности у пациентов с аллергией, ассоциированной с клещом домашней пыли, позволит улучшить и оптимизировать лечебно-диагностическую тактику ведения таких пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (Договор M20-013 от 04.05.2020).

Ключевые слова: дети, аллергия, клещ домашней пыли, молекулярная диагностика, Der p1, Der p2, сенсibilизация.

Abstract.

Objectives. To establish the molecular profile of sensitization to individual components of the house dust mite allergen (Der p1 and Der p2) in children of Grodno region (Republic of Belarus).

Material and methods. We examined 61 children aged from 4 to 17 years with symptoms of allergy associated with

house dust mite. sIgE antibodies to the house dust mite allergen components Der p1 and Der p2 were determined by the ImmunoCAP method.

Results. sIgE antibodies to at least one molecule of the house dust mite allergen Der p1 and/or Der p2 were detected in 83.6% of children. sIgE antibodies to Der p1 were found in 75.4% of children, and to Der p2 – in 70.5% of children. sIgE antibodies simultaneously to two molecular components of the dust mite (Der p1 + Der p2) were detected in 62.3% of children. With age, the ratio of Der p1 and Der p2 changes towards the prevalence of Der p2 ($p=0.02$). It has been found that 9.8% of children have IgE-recognizing Der p1, but not Der p2, and 6.5% of children have IgE-recognizing Der p2, but not Der p1. In 16.4% of children with sensitization to a house dust mite no sIgE antibodies to Der p1 and Der p2 were detected. The frequency of sensitization to Der p1 and Der p2, depending on the degree of skin reactivity, established by the results of skin prick tests with water-salt extracts of house dust mite was as follows: «+» 31.25% and 31.25%, «++» 91.17% and 85.29%, «+++» 80% and 60%, respectively. 9.8% of children with negative skin prick test results (but increased level of sIgE to house dust mite extract) were Der p1-, Der p2- and Der p1 + Der p2-positive in 100% of cases.

Conclusions. The allergenic components of house dust mite Der p1 and Der p2 are major in children of Grodno region. A component-resolved diagnostic approach to clarify the profiles of IgE-mediated reactivity in patients with allergy associated with house dust mite will allow to improve and to optimize the therapeutic and diagnostic tactics of managing such patients.

Key words: children, allergies, house dust mite, molecular diagnostics, Der p1, Der p2, sensitization.

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) за последние десятилетия возросла во всем мире [1]. В этиологии АЗ, наряду с прочими аллергенами, значительную роль играют ингаляционные аллергены, важным источником которых являются клещи домашней пыли (КДП) *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*) и *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*) [2].

Доминирование вида клеща в популяции варьирует географически. В Америке преобладают *D. farinae*, в Европе *D. pteronyssinus*. В южных регионах Европы была отмечена встречаемость обоих видов КДП. Результаты исследования, проведенного в Москве и Московской области, показали, что с 2017 г. по 2019 г. произошло значительное снижение распространённости *D. pteronyssinus* и рост распространённости *D. farinae* [3]. Данный факт авторы объясняют большей устойчивостью *D. farinae* к низкой влажности в квартирах с центральным отоплением. Согласно результатам исследований, проведенных А. И. Литвенко и соавт. (2014 г.), в Республике Беларусь доминирующим видом клещей в городских условиях являются пироглифидные клещи *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, на их долю приходится 75,77%. Исследования, проведенные нами ранее [4], показали, что у детей с бронхиальной астмой в структуре бытовой сенсibilизации первое место занимают аллергены клеща *D. pteronyssinus* (60,51%), а частота сенсibilизации к *D. pteronyssinus* в период с 2006-2007 гг. по

2016-2017 гг. возросла в 2,7 раза ($p<0,05$).

Связать симптомы аллергии с воздействием аллергена КДП достаточно сложно, поэтому с целью выявления сенсibilизации к КДП большое значение имеют тесты *in vivo* (кожные тесты) и *in vitro*. Среди последних важное место занимает иммунофлуоресцентный анализ ImmunoCAP, отмеченный ВОЗ как «золотой стандарт» аллергодиагностики, который является наиболее точным (точность определения уровня антител составляет 0,01 kUA/l) и стабильным и позволяет проводить диагностику аллергии на уровне молекул.

В 1980 г. [5] был идентифицирован первый молекулярный компонент аллергена клеща *D. pteronyssinus* Der p1 (цистеиновая протеаза, группа аллергенов 1), далее следовал Der p2 (белки семейства MPC2, группа аллергенов 2). С тех пор идентифицированы и секвенированы молекулярные структуры более 30 аллергенных компонентов КДП, к настоящему времени Der p1 и Der p2 являются наиболее изученными и наиболее важными в клиническом плане.

Распространенность сенсibilизации к Der p1 и Der p2 варьирует в зависимости от регионов проживания. В Португалии частота сенсibilизации к Der p1 и Der p2 составляет 73,5% и 76,3% [6], в Китае 55,6-81,48% и 66,2-66,7% [7], во Вьетнаме 5-9% в сельской местности, 9-15% в городе [8], в Польше 71,2% и 81,7% [9] соответственно. Авторы [10] представили результаты недавно про-

веденного исследования, где подтвердили значительную географическую изменчивость паттернов сенсibilизации к Der p1 и Der p2 (рис. 1).

В доступной литературе исследований по распространенности главных аллергенных компонентов КДП Der p1 и Der p2 в нашей стране найдено не было, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования – установить молекулярный профиль сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена КДП (Der p1 и Der p2) у детей Гродненской области (Республика Беларусь).

Материал и методы

Проведено обследование 61 ребенка в возрасте от 4 до 17 лет. Критерии включения в исследуемую группу: положительный кожный прик-тест с водно-солевым экстрактом клеща *D. pteronyssinus* («+», «++», «+++»), уровень специфического IgE (sIgE) к экстракту КДП >0,35 кЕ/л, наличие АЗ, письменное согласие родителей/законных опекунов. Критерии исключения: наличие противопоказаний к проведению кожных прик-тестов. Исследование sIgE к rDer p1 и rDer p2 (анализатор PHADIA 250, технология ImmunoCAP) проведено на базе Медицинской диагностической лаборатории Синлаб (директор Васюкович С.А.) в период с сентября 2020 г. по июль 2021 г. Верификация диагноза АЗ проведена в соответствии с Клиническими протоколами диагностики и лечения аллергических заболева-

ний у детей (Минск, 2014).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета программ Statistica for Windows v.7.0, Stat Soft Inc. (США). Проверка нормальности распределения количественных переменных проведена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции указывалась медиана (Me), в качестве меры рассеяния – интерквартильный интервал [Q1-Q3] – значения 25-го и 75-го квартилей. Достоверность различий количественных переменных между двумя группами оценивалась по критерию Манна-Уитни. Описание качественных переменных проводилось путем вычисления абсолютных значений и относительных частот (%) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для сравнения относительных частот качественных переменных использовался критерий χ^2 (или точный критерий Фишера в случае частоты менее 5) и сравнение ДИ относительных частот. Если ДИ не перекрываются, то различия частот можно считать значимыми. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. График линии тренда построен в программе Excel.

Результаты

Средний возраст обследуемых составил 12,0 [8,5–14,5] лет. Мальчиков было 40 (65,6%,

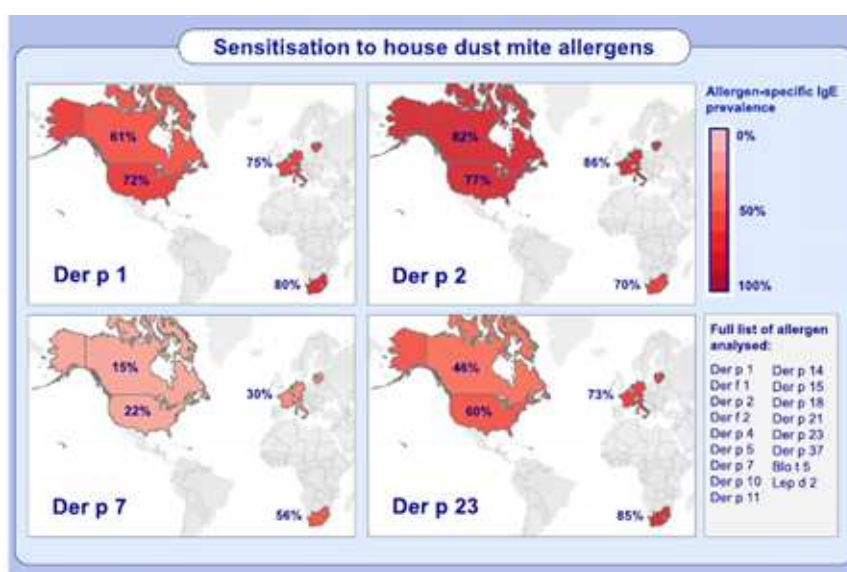


Рисунок 1 – IgE сенсibilизация к мажорным аллергенам КДП в зависимости от географического региона [10].

ДИ: 53,68–77,52), девочек – 21 (34,4%, ДИ: 22,48–46,32), ($\chi^2=11,84$, $p=0,0006$). В возрастной структуре преобладали дети школьного возраста ($\chi^2=19,23$, $p=0,00001$): до 6 лет было 5 детей (8,2%, ДИ: 1,31–15,09), 7–12 лет и старше 12 лет – по 28 детей (45,9%, ДИ: 33,39–58,41) в каждой возрастной группе. Отягощенная наследственность по аллергии отмечалась у 43 детей (70,5%, ДИ: 59,06–81,94). Средний уровень эозинофилов в периферической крови составил 6,8 [2–9,5]%. Повышение уровня эозинофилов установлено у 29 (47,5%, ДИ: 34,97–60,03) детей. По результатам цитологического исследования назального секрета ($n=30$) средний уровень эозинофилов составил 24,5 [19,0–32,0]%. Повышение уровня эозинофилов в назальном секрете выявлено у 28 (90,3%, ДИ: 82,87–97,73) детей. Средний уровень общего IgE в сыворотке крови ($n=27$) составил 314,5 [132,0–691,0] МЕ/мл. Повышение содержания общего IgE в сыворотке крови выявлено у 22 (81,5%, ДИ: 71,76–91,24) детей.

Рецидивирующее течение симптомов АЗ (ринорея, и/или затрудненное дыхание, и/или кашель, и/или зуд кожных покровов, и/или конъюнктивит) отмечалось у всех обследуемых детей. 37,7% детей появление симптомов АЗ отмечали при контакте с пылью, в ночное время суток. По результатам кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами КДП сенсibilизация к КДП установлена у 55 (90,2%, ДИ: 82,74–97,66) детей. Сенсibilизация к КДП у 6 (9,8%, ДИ: 2,34–17,26) детей с отрицательными результата-

ми кожных прик-тестов была подтверждена повышенным уровнем sIgE к экстракту КДП $>0,35$ IU/ml. Моносенсibilизация к КДП по результатам кожных прик-тестов установлена у 7 (11,5%, ДИ: 3,49–19,51) детей, полисенсibilизация – у 54 (88,5%, ДИ: 80,49–96,51) детей ($\chi^2=72,43$, $p=0,0000$). У пациентов, сенсibilизированных к КДП, наиболее частыми бытовыми аллергенами были перо подушки (49,2%), эпидермальными – шерсть кошки (41,2%), пыльцевыми – райграс пастбищный (32,8%), береза висячая (26,4%).

sIgE к Der p1 и/или Der p2 были выявлены у 51 (83,6%, ДИ: 73,94–92,66) пациента: 33 (82,5%, ДИ: 70,72–94,28) мальчика и 18 (85,7%, ДИ: 70,73–90,67) девочек. sIgE-антитела к Der p1 обнаружены у 46 (75,4%, ДИ: 64,59–86,21) детей, из них у 29 (72,5%, ДИ: 58,66–86,34) мальчиков и 17 (80,9%, ДИ: 64,09–97,71) девочек. sIgE-антитела к Der p2 обнаружены у 43 (70,5%, ДИ: 59,06–81,94) детей: 29 (72,5%, ДИ: 58,66–86,34) мальчиков, 14 (66,7%, ДИ: 46,54–86,86) девочек. sIgE-антитела одновременно к двум молекулярным компонентам КДП (Der p1 + Der p2) были выявлены у 38 (62,3%, ДИ: 50,14–74,46) пациентов: 24 (60%, ДИ: 44,82–75,18) мальчиков, 14 (66,7%, ДИ: 46,54–86,86) девочек (рис. 2).

Анализ частоты обнаружения sIgE-антител к Der p1 в зависимости от возраста показал следующее: до 6 лет 5 (100%) детей: 5 (100%) мальчиков; 6–12 лет 21 (75%, ДИ: 58,96–91,04) ребенок: 16 (76,2%, ДИ: 57,99–94,41) мальчиков и 5 (71,4%, ДИ: 37,92–104,88) девочек; старше 12 лет

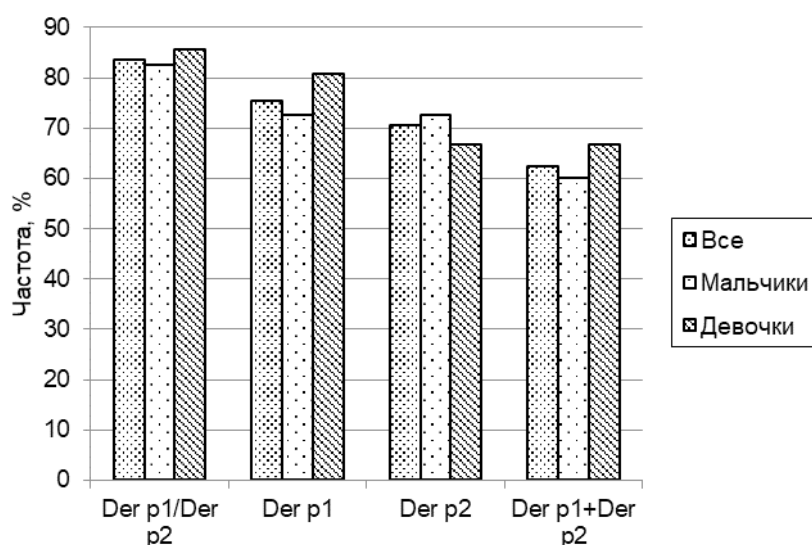


Рисунок 2 – IgE сенсibilизация к молекулярным компонентам аллергена КДП Der p1 и/или Der p2 у детей.

20 (71,4%, ДИ: 54,66–88,14) детей: 8 (57,1%, ДИ: 31,17–83,03) мальчиков и 12 (85,7%, ДИ: 67,36–104,04) девочек (рис. 3).

Частота обнаружения sIgE-антител к Der p2 в зависимости от возраста была следующей: до 6 лет 3 (60%, ДИ: 17,06–102,09) детей: 3 (60%, ДИ: 17,06–102,09) мальчика; 6-12 лет 19 (67,9%, ДИ: 62,53–93,27) детей: 16 (76,2%, ДИ: 57,99–94,41) мальчиков и 3 (42,6%, ДИ: 5,97–79,23) девочки; старше 12 лет 21 (75%, ДИ: 58,96–101,04) детей: 10 (74,1%, ДИ: 51,15–97,05) мальчиков и 11 (78,6%, ДИ: 57,12–100,08) девочек (рис. 4).

3 (60%, ДИ: 17,06–102,9) ребенка (и это

только мальчики) до 6 лет, 18 (64,3%, ДИ: 46,55–82,05) детей 6-12 лет (14 (66,7%, ДИ: 46,54–86,86) мальчики, 4 (57,1%, ДИ: 20,43–93,77) девочки) и 17 (60,7%, ДИ: 42,61–78,79) детей старше 12 лет (7 (50%, ДИ: 23,81–76,19) мальчики, 10 (71,4%, ДИ: 47,73–95,07) девочки) были позитивны одновременно по 2 компонентам (Der p1 + Der p2) аллергена КДП (рис. 5).

С возрастом наблюдается изменение соотношения распространенности главных компонентов КДП в сторону Der p2 ($p=0,0354$) (рис. 6).

Также нами было установлено, что некоторые дети имеют IgE – распознающие аллерген-

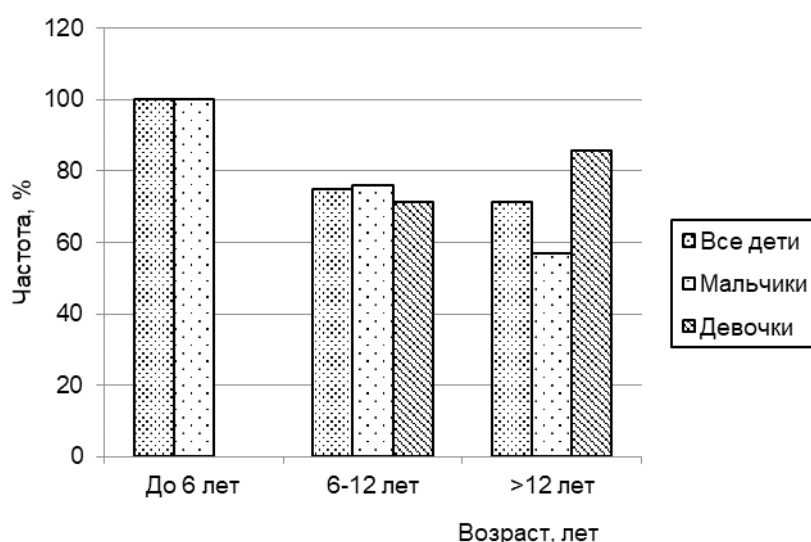


Рисунок 3 – IgE сенсibilизация к молекулярному компоненту аллергена КДП Der p1 у детей различного возраста и пола.

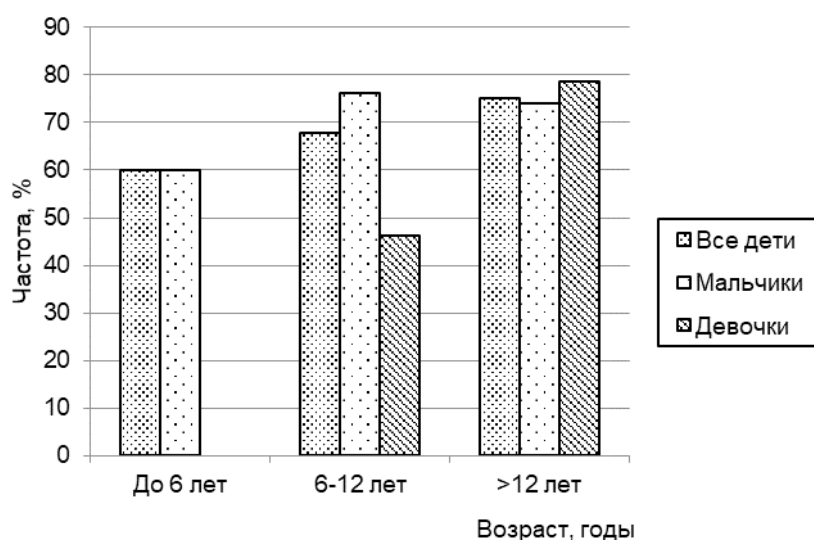


Рисунок 4 – IgE сенсibilизация к молекулярному компоненту аллергена КДП Der p2 у детей различного возраста и пола.

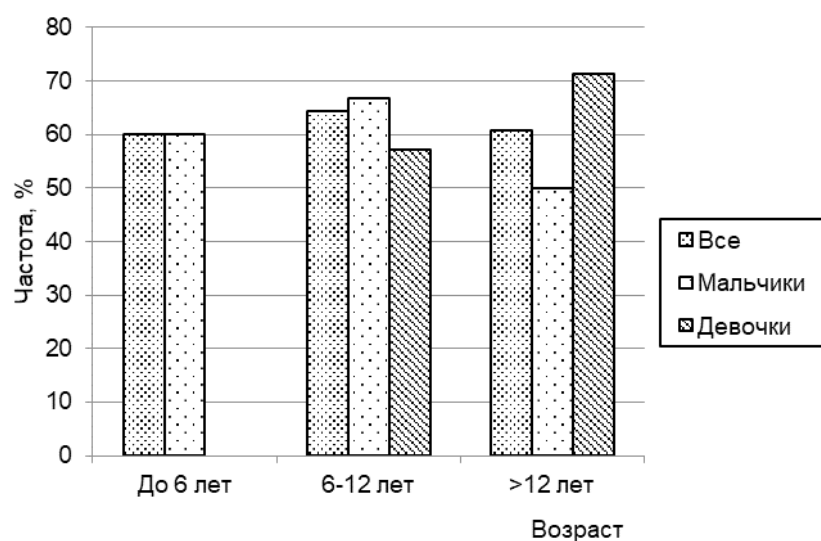


Рисунок 5 – IgE сенсibilизация к молекулярным компонентам аллергена КДП Der p1+ Der p 2 у детей различного возраста.

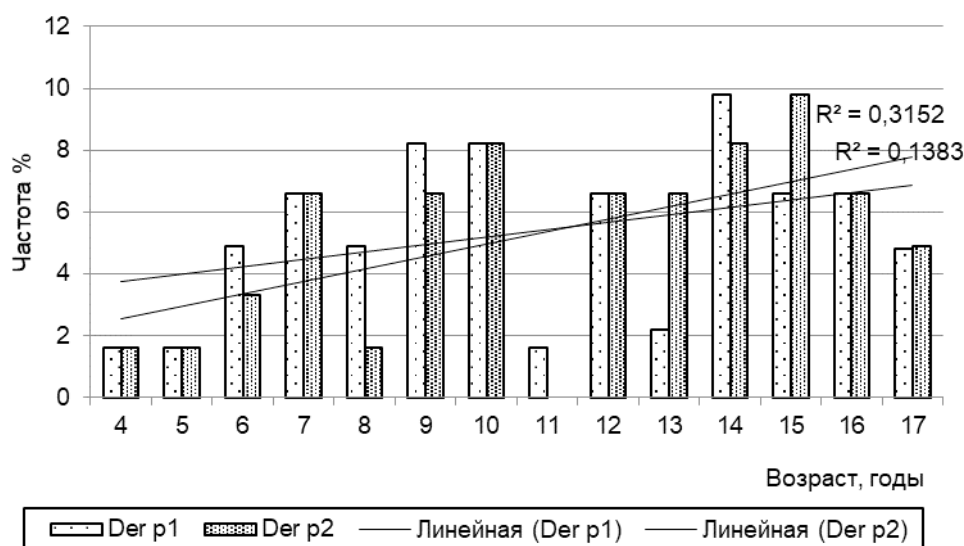


Рисунок 6 – Тенденция возрастной динамики IgE сенсibilизации к молекулярным компонентам аллергена КДП Der p1и Der p2 у детей.

ные компоненты только одного вида: 9,8% детей имеют sIgE распознающие Der p1, но не Der p2 и 6,5% детей имеют sIgE – распознающие Der p2, но не Der p1.

У детей с положительными результатами кожных прик-тестов (90,2%) с водно-солевыми экстрактами КДП распространенность Der p1 составила 72,7% (40 детей, 95% ДИ: 60,93–84,47), Der p2 – 67,3% (37 детей, 95% ДИ: 54,9–79,70), Der p1 + Der p2 – 58,2% (32 ребенка, 95% ДИ: 45,16–71,24). Анализ распространенности компонентов КДП у пациентов с различной степенью

выраженности кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами аллергена КДП показал, что в группе детей с результатами прик-тестов «+++» в сравнении с группой детей с результатами прик-тестов «+» Der p1-, Der p2- и Der p1+ Der p2-положительных пациентов было больше ($p=0,0000$, $\chi^2=16,52$; $p=0,0005$, $\chi^2=12,23$; $p=0,0112$, $\chi^2=6,44$, соответственно). Необходимо отметить, что все дети (9,8%) с отрицательными результатами кожных прик-тестов (но повышенным уровнем sIgE к экстракту КДП) были Der p1-, Der p2-, Der p1+ Der p2-положительны в 100% случаев (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение Der p-позитивных пациентов при различных результатах кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами КДП, абсолютное число (%), 95% ДИ

	«-» (n=6)	«+» (n=16)	«++» (n=34)	«+++» (n=5)
Der p1-позитивные	6 (100,0)	5 (31,25, 8,54–53,96)	31 (91,17, 81, 63–102,71)	4 (80,0, 44,94–115,06)
Der p2-позитивные	6 (100,0)	5 (31,25, 8,54–53,96)	29 (85,29, 73,38– 97,20)	3 (60,0, 17,06–102,94)
Der p1 + Der p2-позитивные	6 (100,0)	5 (31,25, 8,54–53,96)	25 (73,53, 58,70– 88,36)	2 (40,0, 2,94–82,94)

Обсуждение

Распространенность АЗ в последние несколько десятилетий возросла. Решающую роль в развитии этих заболеваний играют ингаляционные аллергены, при этом КДП считается наиболее важным источником аллергенов во всем мире. В общемировой популяции частота сенсибилизации к КДП варьирует от 65 до 130 миллионов человек, что составляет 1-2%.

В основе механизма развития большинства АЗ лежат немедленные IgE-опосредованные реакции I типа. Эффективное лечение пациентов с аллергией невозможно без уточнения спектра сенсибилизации к аллергенам. Во всем мире кожные прик-тесты являются тестами первого уровня стандартного подхода к диагностике немедленной IgE-опосредованной аллергии I типа. В качестве маркера сенсибилизации в данном случае выступают наличие и степень кожной реактивности к аллергену. Кожные прик-тесты обладают высокой степенью корреляции с аллергическими симптомами [11], обладают высокой чувствительностью (80-97%) и специфичностью (70-95%) для диагностики сенсибилизации к ингаляционным аллергенам, являются надежным и экономичным инструментом для диагностики и управления IgE-опосредованными заболеваниями, безопасны, просты в выполнении, доступны [12], применяются длительное время (методика описана Lewis and Grant в 1924 году). Взаимосвязь между результатами кожных прик-тестов и клинической значимостью аллергических симптомов доказана в исследовании GA2LEN. Однако, несмотря на то, что кожные прик-тесты подтверждают сенсибилизацию к аллергену, оценка первичной сенсибилизации к аллергену требует использования других исследований, таких как серологические тесты с определением sIgE [13].

Аллергенные компоненты КДП Der p 1 и

Der p2 индуцируют образование sIgE примерно у 80% людей, чувствительных к пылевым клещам, и являются главными (мажорными) компонентами аллергена КДП, выступают в роли маркера первичной сенсибилизации к КДП. Распространенность Der p1 и Der p2 определяется географическими факторами, возрастом, продолжительностью воздействия аллергена – постоянное действие аллергенов КДП может вызвать более раннюю и интенсивную сенсибилизацию, чем периодическое (например, пыльца). Исследователи [14] сообщают о более высокой распространенности группы Der p1 в детском возрасте (81,3% против 50,0% у взрослых, $p=0,0001$), а Der p2 среди взрослого населения. Более высокая распространенность и возможная роль Der p1 в возникновении аллергической сенсибилизации в детском возрасте объясняется прямым повреждением эпителия вследствие присущей Der p1 протеолитической активности. Более высокая распространенность Der p2 среди взрослого населения предполагает более позднюю сенсибилизацию.

В нашем исследовании большинство детей были сенсибилизированы к Der p1 (75,4%) и Der p2 (70,5%), что сопоставимо с показателями, зарегистрированными для европейских когорт [15]. Причем оба аллергена вместе в значительной степени (62,3%) ответственны за общий ответ IgE к КДП. Примечательно, что 9,8% детей имеют sIgE только к Der p1, 6,5% детей – только к Der p2. Распространенность сенсибилизации к Der p1 была несколько выше у детей дошкольного возраста (до 6 лет) – в этой группе детей был самый высокий процент положительных результатов для Der p1. С увеличением возраста соотношение между двумя компонентами аллергена изменяется в сторону повышения Der p2, что согласуется с европейским перекрестным исследованием, в котором сообщается об обратной связи возраста с распространенностью сенсибилизации к глав-

ным компонентам КДП [15].

Установлены различия в распространенности мажорных компонентов аллергена КДП и степени кожной реактивности: высокий процент распознавания sIgE-антител к Der p1 и Der p2 при результатах прик-тестов «++» (91,17% и 85,29%) и «+++» (80% и 60%), умеренный (31,25%) при результатах прик-тестов «+», что следует принимать во внимание практикующим врачам.

В нашем исследовании 9,8% детей с отрицательными результатами кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами аллергена (сенсibilизация к КДП была подтверждена уровнем sIgE к КДП >0,35 кЕ/л) имели положительные результаты sIgE к Der p1 и/или Der p2. Причем оба компонента аллергена были в высокой степени (100%) ответственны за ответ sIgE к КДП. Результаты, подобные нашим, были получены и другими исследователями при диагностике аллергии *in vivo* к аэроаллергенам (Е. А. Басс, 2019), и подтверждают, что выявление источников аллергенов с помощью кожных прик-тестов с водно-солевыми экстрактами КДП представляет собой неполный подход к диагностике и показаниям для проведения аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов с АЗ. Учитывая полученные нами результаты (несмотря на малочисленность группы 6/61), обследование таких пациентов с целью диагностики аллергии к КДП в клинической практике целесообразно дополнить анализом молекулярного спектра аллергена КДП (Der p1, Der p2).

У 16,4% детей с сенсibilизацией к КДП sIgE к Der p1 и Der p2 обнаружены не были. Подобные результаты отмечают и другие исследователи [6] и рекомендуют в таких случаях провести исследование по выявлению сенсibilизации к другим компонентам КДП, в первую очередь к Der p23. Der p23 открыт недавно, установлено, что он обладает высокой активностью, связывает IgE в титрах, подобных Der p1 и Der p2, т. е. является еще одним мажорным компонентом аллергена КДП. У некоторых людей связывание IgE с Der p23 может происходить в присутствии Der p1 или Der p2, но у некоторых пациентов высокое связывание IgE с Der p23 происходит без Der p1 или Der p2. Это важно в плане проведения АСИТ, так как вакцины стандартизированы только для компонентов Der p1, Der p2, но не Der p23 и в этом случае ожидаемого лечебного эффекта от АСИТ эти пациенты не получают. Наше исследование было ограничено анализом молекулярного

спектра аллергена КДП Der p1 и Der p2.

Таким образом, наше исследование установило, что Der p1 и Der p2 являются главными аллергенными компонентами КДП у детей Гродненской области. Диагностический подход с компонентным разрешением для уточнения профилей IgE-реактивности у пациентов с аллергией, ассоциированной с КДП, позволит оптимизировать и персонифицировать лечебно-диагностическую тактику ведения таких пациентов.

Заключение

Впервые с использованием современных методов диагностики в Республике Беларусь на примере Гродненской области установлен молекулярный профиль сенсibilизации к отдельным компонентам аллергена КДП у детей с аллергией.

Der p1 (75,4%) и Der p2 (70,5%) являются мажорными компонентами аллергена КДП у детей.

IgE-опосредованный иммунный ответ, индуцированный Der p1 и/или Der p2 молекулами аллергена КДП, установлен у 83,6% обследуемых, что диктует необходимость использования молекулярной алергодиагностики как метода точной диагностики IgE-опосредованной аллергии к КДП.

Полученные результаты имеют практическое применение – позволяют оптимизировать и персонифицировать диагностику и лечение АЗ у детей.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке БРФФИ (Договор M20-013 от 04.05.2020).

Financing. The study was financially supported by the BRFFR (Agreement M20-013 dated May 04, 2020).

Благодарности. Благодарим рецензента за критическое прочтение рукописи.

Acknowledgements. We express our gratitude to the reviewer for critical reading of the manuscript.

Литература

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol [et al.] // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2013 Mar-Apr. – Vol. 4, N 2. – P. 73–85.
2. Analysis of serum allergen-specific IgE in children with respiratory allergic disease in Guangdong / C. X. Liao [et al.] // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. – 2021 May. – Vol.

- 55, N 5. – P. 613–619.
3. Десятилетнее наблюдение за сенсибилизацией к клещам домашней пыли / С. Ю. Петрова [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 2. – С. 184–189.
4. Хоха, Р. Н. Сенсибилизация детей с бронхиальной астмой. Анализ 10-летней динамики / Р. Н. Хоха // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2019. – Т. 17, № 3. – С. 289–295.
5. Chapman, M. D. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1 / M. D. Chapman, T. A. Platts-Mills // J. Immunol. – 1980 Aug. – Vol. 125, N 2. – P. 587–592.
6. Evaluación de la sensibilización a Der p1 y Der p2 en una población pediátrica del Norte de Portugal / Peixoto S [et al.] // An. Pediatr. – 2018 Sep. – Vol. 89, N 3. – P. 162–169.
7. Identifying Potential Co-Sensitization and Cross-Reactivity Patterns Based on Component-Resolved Diagnosis / Z. Huang [et al.] // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 181, N 2. – P. 81–93.
8. The protective effect of rural life on mite sensitization disappears among urban migrants in the South of Vietnam / H. T. Chu [et al.] // World Allergy Organ J. – 2019 Nov. – Vol. 12, N 12. – 100085.
9. Sensitization to major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma / K. Kowal [et al.] // Adv. Med. Sci. – 2020 Sep. – Vol. 65, N 2. – P. 304–309.
10. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA / V. Muddaluru [et al.] // Allergy. – 2021 Jul. – Vol. 76, N 7. – P. 2177–2188.
11. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe / G. J. Burbach [et al.] // Allergy. – 2009 Oct. – Vol. 64, N 10. – P. 1507–1515.
12. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper / I. J. Ansotegui [et al.] // World Allergy Organ. J. – 2020 Feb. – Vol. 13, N 2. – 100080.
13. The skin prick test – European standards / L. Heinzerling [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2013 Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 3.
14. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory by improved diagnostic tools / D. Barber [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2012 Jul. – Vol. 42, N 7. – P. 1129–1138.
15. The impact of age on serum allergen-specific IgE to inhaled molecular components / M. A. Tosca [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 2017 May-Jun. – Vol. 45, N 3. – P. 265–271.

Поступила 20.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Mallol J, Crane J, von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A; ISAAC Phase Three Study Group. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013 Mar-Apr;41(2):73-85. doi: 10.1016/j.aller.2012.03.001
2. Liao CX, Huang DM, Hu HS, Luo WT, Wu LT, Zhu HQ, et al. Analysis of serum allergen-specific IgE in children with respiratory allergic disease in Guangdong. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2021 May;55(5):613-19. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20201217-01467
3. Petrova Slu, Khlgtian SV, Berzhetc VM, Emelianova Olu. Ten-year observation of sensitization to house dust mites. *Zhurn Mikrobiologii Epidemiologii Immunobiologii*. 2021;98(2):184-9. (In Russ.)
4. Khokha RN. Sensitization of children with bronchial asthma. Analysis of 10-year dynamics. *Zhurn Grodn Gos Med Un-ta*. 2019;17(3):289-295. (In Russ.)
5. Chapman MD, Platts-Mills TA. Purification and characterization of the major allergen from *Dermatophagoides pteronyssinus*-antigen P1. *J Immunol*. 1980 Aug;125:587-92.
6. Peixoto S, Soares J, Monteiro T, Carvalho M, Santos M, Simões C, et al. Evaluation of sensitization to Der p1 and Der p2 in a pediatric population of the North of Portugal. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(3):162-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.10.014
7. Huang Z, Zou X, Chen H, Liao C, Hu H, Luo W, et al. Identifying Potential Co-Sensitization and Cross-Reactivity Patterns Based on Component-Resolved Diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(2):81-93. doi: 10.1159/000504320
8. Chu HT, Tran TN, Doyen V, Denis O, Tran TTT, Nguyen TKD, et al. The protective effect of rural life on mite sensitization disappears among urban migrants in the South of Vietnam. *World Allergy Organ J*. 2019 Nov;12(12):100085. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100085
9. Kowal K, Pampuch A, Siergiejko G, Siergiejko Z, Swiebocka E, Schlachter CR, et al. Sensitization to major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergens in house dust mite allergic patients from North Eastern Poland developing rhinitis or asthma. *Adv Med Sci*. 2020 Sep;65(2):304-309. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.003
10. Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S, Schleiderer T, Hindley J, Hickey P, et al. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy*. 2021 Jul;76(7):2177-88. doi: 10.1111/all.14749
11. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy*. 2009 Oct;64(10):1507-15. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x
12. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J*. 2020 Feb;13(2):100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080
13. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013 Feb;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
14. Barber D, Arias J, Boquete M, Cardona V, Carrillo T, Gala G, et al. Analysis of mite allergic patients in a diverse territory

by improved diagnostic tools. Clin Exp Allergy. 2012 Jul;42(7):1129-38. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03993.x
15. Tosca MA, Silvestri M, Olcese R, Pistorio A, Rossi

GA, Ciprandi G. The impact of age on serum allergen-specific IgE to inhaled molecular components. Allergol Immunopathol (Madr). 2017 May-Jun;45(3):265-71. doi: 10.1016/j.aller.2016.10.004

Submitted 20.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Хоха Р.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Заводник Л.Б. – к.м.н., доцент кафедры теории физической культуры и спортивной медицины, Гродненский государственный университет имени Янки Купалы, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Хоха А.М. – д.м.н., профессор кафедры фармакологии и физиологии, Гродненский государственный аграрный университет,

Парамонова Н.С. – д.м.н., профессор, заведующая 2-й кафедрой детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>;

Вежель О.В. – заведующая 6-м педиатрическим отделением, Гродненская областная детская клиническая больница.

Information about authors:

Khokha R.N. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1002-1783>;

Zavodnik L.B. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Theory of Physical Culture & Sports Medicine, Grodno State University named after Yanka Kupala,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8108-9454>;

Khokha A.M. – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Pharmacology and Physiology, Grodno State Agrarian University;

Paramonova N.S. – Doctor of Medical Sciences, head of the Chair of Childhood Diseases No.2, Grodno State Medical University;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4823-7819>;

Vezhel V. V. – head of the pediatric department No. 6, Grodno Regional Children's Clinical Hospital.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: raisa_khokha@mail.ru – Хоха Раиса Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No.2. E-mail: raisa_khokha@mail.ru – Raisa N. Khokha.

ЭФФЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА ЯБЛОКО И ИХ СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА

ДЕРКАЧ Е.Ф., АЛЯХНОВИЧ Н.С.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 77-90.

EFFECTIVE BIOMARKERS IN THE DIAGNOSIS OF APPLE ALLERGY AND THEIR COMPARATIVE ASSESSMENT

DZIARKACH A.F., ALIAKHNOVICH N.S.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):77-90.

Резюме.

Цель – оценка диагностической эффективности прик-прик теста и уровня триптазы, пероксидазной активности, катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} в ротовой жидкости (РЖ) в качестве биомаркеров пищевой аллергии на яблоко и их сравнительная оценка.

Материал и методы. Обследовано 35 пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе на свежее яблоко (исследуемая группа) и 29 здоровых лиц (контрольная группа). Участникам выполнен кожный прик-прик тест с 3-мя сортами свежих яблок и орально-фарингеальный провокационный тест (ОФПТ) со свежеприготовленным яблочным соком с оценкой уровней триптазы, пероксидазной активности и катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} в РЖ.

Результаты. Прик-прик тест был положителен у 94% пациентов. У 70% пациентов после ОФПТ наблюдался значимый прирост уровня триптазы в РЖ по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,000003$). После провокации в исследуемой группе в 74% случаев выявлен значимый прирост уровня пероксидазной активности РЖ в сравнении с контрольной группой ($p<0,0000001$). У 81% пациентов обнаружен значимый прирост уровня K^+ в РЖ, в отличие от здоровых лиц после ОФПТ ($p=0,02$). В 67% случаев в исследуемой группе обнаружено достоверное уменьшение уровня NH_4^+ после ОФПТ по сравнению с исходным уровнем катиона в данной группе ($p=0,039$). Пациенты с аллергией на яблоко по анамнезу после провокации показали более высокий уровень катионов Ca^{2+} в РЖ, чем контроль ($p=0,02$).

Заключение. Выявлены биомаркеры гиперчувствительности к яблокам сортов Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое: положительный прик-прик тест, прирост триптазы, миелопероксидазы, катионов K^+ и снижение уровня NH_4^+ после ОФПТ. Биомаркеры обладают высокой диагностической ценностью и могут использоваться как в сочетании, так и по отдельности для выявления системной и локальной гиперчувствительности и диагностики пищевой аллергии на яблоко.

Ключевые слова: орально-фарингеальный провокационный тест, прик-прик тест, биомаркер.

Abstract.

Objectives. To evaluate the diagnostic efficacy of the prick-test and the levels of tryptase, cations K^+ , NH_4^+ and Ca^{2+} , peroxidase activity in the oral fluid (OF) as biomarkers of apple allergy and to comparatively assess them.

Material and methods. We examined 35 patients with a history of allergic reactions to a fresh apple (the study group) and 29 healthy persons (the control group). All participants underwent the prick-test with 3 varieties of fresh apples and oral-pharyngeal provocative test (OPPT) with freshly prepared apple juice with the assessment of tryptase, peroxidase activity, K^+ , NH_4^+ and Ca^{2+} cations levels in the OF.

Results. The prick-test was positive in 94% of patients. In 70% of patients after OPPT, there was a significant tryptase level increase in the OF compared with healthy persons ($p=0.000003$). After provocation, in the study group, in 74% of cases, a significant peroxidase activity level increase in the OF was revealed in comparison with the control group ($p<0.0000001$).

A significant K^+ level increase in the oral fluid was found in 81% of patients, in contrast to healthy persons after OPPT ($p=0.02$). In 67% of cases in the study group, a significant NH_4^+ level decrease after OPPT was found in comparison with the initial cation level in this group ($p=0.039$). Patients with a history of apple allergy after provocation showed a higher Ca^{2+} cations level in the OF than the control ($p=0.02$).

Conclusions. Biomarkers of hypersensitivity to apples of the varieties Golden Delicious, Red Prince and Belarusian sweet were revealed: positive prick-test, an increase of tryptase, myeloperoxidase activity, K^+ cations and a decrease of NH_4^+ level after OPPT. Biomarkers have a high diagnostic value and can be used both in combination and separately to identify systemic and local hypersensitivity and to diagnose food allergy to apples.

Key words: oral-pharyngeal provocation test, prick-test, biomarker.

Актуальность пищевой аллергии определяется тяжестью клинического течения, трудностями её диагностики, высокой социальной значимостью проблемы, требующей огромных финансовых затрат на лечение, реабилитацию, организацию социально-бытовых условий и питания пациентов.

Аллергия на яблоко занимает значимое место среди пищевой аллергии на фрукты. Учитывая богатый на витамины, минеральные вещества, пектин и клетчатку состав, яблоко – широко употребляемый фрукт в большинстве стран мира. Клиническая картина пищевой аллергии на яблоко полиморфна: от локальных проявлений в виде синдрома оральной аллергии, ринита, конъюнктивита до тяжелых системных реакций, сопровождающихся крапивницей, ангионевротическими отеками и приступами удушья [1].

Клинические реакции на яблоко обусловлены рядом аллергенных белков, входящих в его состав, – Mal d1, Mal d2, Mal d3 и Mal d4 [2]. До 70% пациентов с поллинозом, а именно с аллергией на пыльцу березы, имеют непереносимость растительной пищи [2]. Основным виновный аллерген, который вызывает перекрестную реакцию более чем у 90% пациентов с аллергией на растительную пищу, связанную с аллергией на пыльцу березы, является Bet v1 [3]. Bet v1 обуславливает кроссреактивность с белком Mal d1, присутствующим в коже и мякоти яблок.

Золотым стандартом диагностики пищевой аллергии является двойной слепой плацебо-контролируемый провокационный тест, который позволяет верифицировать пищевую аллергию по наличию симптомов после употребления причинно-значимого аллергена. Однако при проведении теста не исключаются неспецифические дозозависимые реакции, кроме того, провокация может привести к тяжелым системным реакциям,

вплоть до анафилаксии [3].

Важным является разработка безопасных диагностических тестов и поиск эффективных биомаркеров пищевой аллергии. В настоящий момент основными биомаркерами IgE-опосредованных пищевых реакций являются кожный прик-тест и уровень специфических IgE. Менее широко внедрены в клиническую практику тест активации базофилов и тучных клеток, требующие дорогостоящего оборудования, реактивов и обучения профильных специалистов [4].

Кожный прик-тест является стандартом диагностики IgE-опосредованной пищевой аллергии [4]. Метод предполагает кожное тестирование с экстрактами аллергенов. Однако часто структура экстрактов пищевых аллергенов и натуральных продуктов различается, что является причиной ложноотрицательных кожных проб при наличии пищевой аллергии [5]. Тестирование методом прик-прик (двойной укол) с нативными аллергенами обладает более высокой чувствительностью и специфичностью [6].

Уровень специфических IgE ($>0,35$ kU/L) в сыворотке крови является показателем sensibilization к определенному аллергену либо его компоненту, но не верифицирует болезнь без подтверждающего анамнеза [7]. Специфические IgG образуются в ответ на чужеродные белки (антисыворотки, инфекционные антигены и др.) и могут указывать на некоторые варианты пищевой аллергии. По механизму такие реакции являются иммуннокомплексными и индуцируют васкулиты, кроме того, IgG-антитела могут оказывать цитотоксический эффект на клетки в связи с активацией комплемента и киллерных клеток [7]. IgG-антитела связываются с лейкоцитами через FcγRI и FcγRIII рецепторы и вызывают их активацию. Для диагностики аллергии важно определять IgG, связанные с лейкоцитами, или маркеры активации

клеток. Примером такой *in vitro* диагностики является тест активации базофилов – регистрация маркеров активации и дегрануляции базофилов после контакта с причинными аллергенами [4].

Актуальным является поиск новых биомаркеров пищевой аллергии, позволяющих быстро и эффективно подтвердить диагноз без риска для пациента. В связи с этим мы предлагаем неинвазивный орально-фарингеальный провокационный тест (ОФПТ) с низкой дозой аллергена с последующей оценкой уровня триптазы, пероксидазной активности и катионов калия (K^+), аммония (NH_4^+) и кальция (Ca^{2+}) в ротовой жидкости (РЖ).

Триптаза – сериновая протеаза, выделяющаяся из базофилов и тучных клеток при острых аллергических реакциях. Максимальная концентрация фермента в биологических жидкостях определяется в первые 2 часа после развития клинической реакции. Повышенный уровень триптазы является диагностическим маркером дегрануляции тучных клеток. Впервые это было отмечено у пациентов с анафилаксией [8]. Показано увеличение уровня триптазы после провокационного теста с аллергеном в слезной, бронхоальвеолярной жидкости и назальном секрете [9]. Нами предложена оценка уровня триптазы в РЖ до и после провокации в качестве биомаркера пищевой аллергии.

Миелопероксидаза – фермент, представленный в большом количестве в азурофильных гранулах нейтрофилов (5% от их сухой массы) [10]. После связывания антител на поверхности нейтрофилов с аллергеном происходит их дегрануляция с выделением биологически активных веществ, в том числе – миелопероксидазы. Ранее разработаны методы диагностики различных видов аллергии в реакции выброса миелопероксидазы лейкоцитами крови *in vitro* [10], а также по увеличению пероксидазной активности ротовой жидкости (ПАРЖ) после провокации аллергеном *in vivo* [11]. Мы предлагаем орально-фарингеальный полоскательный тест с раствором яблочного сока в субклинической дозе с последующей оценкой уровня ПАРЖ у пациентов с пищевой аллергией на яблоко.

Патофизиологическим механизмом дегрануляции сенсibilизированных лейкоцитов после контакта с аллергеном является поступление катионов Ca^{2+} внутрь клетки с последующим выбросом катионов K^+ в межклеточное пространство [12]. Также показана связь уровней катионов

NH_4^+ и K^+ и их конкурирующая способность [13]. В связи с этим мы определяли уровень данных катионов в ротовой жидкости у пациентов с аллергией.

Оценка уровней катионов в РЖ пациентов с аллергическими заболеваниями представляет особый интерес. Известен способ специфической диагностики лекарственной аллергии, переносимости стоматологических препаратов по оценке выброса катионов K^+ из лейкоцитов крови под влиянием аллергена [14].

Известны различные эффекты катионов NH_4^+ . Накопление NH_4^+ в цитозоле клеток оказывает влияние на мембранный потенциал и работу внутриклеточных ферментов [15]. Продукт связывания аммиака с глутаминовой кислотой – глутамин, является осмотически активным веществом. Это приводит к задержке воды в клетках и их набуханию, что вызывает отёк тканей [15]. Таким образом, оценка уровня NH_4^+ у пациентов с аллергическими заболеваниями может иметь важное диагностическое значение для оценки локального аллергического ответа.

Катионы Ca^{2+} играют важную патофизиологическую роль в аллергических реакциях. Ca^{2+} регулируют иммунные ответы, развитие и функцию Т- и В-клеток. Показано, что увеличение уровня свободного внутриклеточного Ca^{2+} способствует активации клеток [16]. В результате клетка выделяет гистамин, различные протеазы, лейкотриены и простагландины, которые обуславливают развитие клинических симптомов аллергии. Таким образом, уровень Ca^{2+} можно рассмотреть в качестве маркера активации и дегрануляции лейкоцитов у людей с аллергией.

Цель исследования – оценка диагностической эффективности прик-прик теста и уровня триптазы, пероксидазной активности, катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} в ротовой жидкости в качестве биомаркеров пищевой аллергии на яблоко.

Материал и методы

Исследование проведено на базе аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы, кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, химико-фармацевтической лаборатории Витебского государственного медицинского университета. Получено разрешение Комитета по этике, протокол №3 от 23 февраля 2019 г.

Обследовано 64 человека. 35 включены в

исследуемую группу – пациенты с хроническими аллергическими заболеваниями (29% – с бронхиальной астмой, 14% – с аллергическим ринитом, 57% – с аллергическим ринитом, конъюнктивитом, вызванным пылью растений в сочетании с перекрестной пищевой аллергией на продукты растительного происхождения). Диагнозы установлены в результате стандартного аллергологического обследования, включая кожные пробы с бытовыми/эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. Все пациенты отмечали аллергические реакции на яблоко в виде орального аллергического синдрома, ринита, конъюнктивита, крапивницы и приступов удушья. Средний возраст составил 31,5 [27,9;35,0] года, соотношение полов м/ж – 16/19.

29 человек (контрольная группа) – здоровые добровольцы, не имеющие аллергических реакций в анамнезе. Средний возраст составил 31,2 [26,9;35,5] года, м/ж – 12/17.

Все участники подписывали информированное согласие перед началом исследования и заполняли опросник с целью выявления аллергических реакций на бытовые/эпидермальные, пыльцевые, пищевые аллергены, оценки наследственного аллергоанамнеза.

Обследование включало прик-прик тестирование с 3-мя сортами яблок (Голден Делишес, Ред Принц, Белорусское сладкое) и орально-фарингеальный провокационный тест с яблочным соком в концентрации 5 PNU/мл (яблоко Голден Делишес) с последующей оценкой уровня триптазы, пероксидазной активности и катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} в РЖ (табл. 1).

Методика кожного тестирования

По разработанной нами методике участникам выполнялся прик-прик тест с яблоком без покровной окраски – сорт Голден Делишес (Польша) и яблоками со смешанной окраской – сорт Ред Принц (Польша) и Белорусское сладкое (Беларусь).

Яблоко мыли теплой водой в течение 1-2 минут. Далее срезали кожуру. В кожуру горизонтально под углом 180° вкалывали прик-ланцет. В очищенную мякоть яблока (без кожуры) прик-ланцет вкалывали вертикально под углом 90° . Прик-ланцет контактировал с аллергеном не менее 5 минут.

Прик-ланцетом с аллергеном выполняли укол в кожу предплечья под углом 90° , удерживая в коже в течение 5 секунд, затем поворачивали на 180° и извлекали из кожи.

Прик-тест с контрольными растворами (0,01% раствор гистамина, тест-контрольная жидкость/0,9% раствор натрия хлорида) выполняли аналогичным образом с поворотом прик-ланцета в коже через капли растворов контролей и последующим извлечением.

Результат прик-прик теста оценивали через 15-20 минут с регистрацией диаметра волдыря и гиперемии в мм (при оценке площади – в mm^2). При отрицательном результате на тест-контрольную жидкость/0,9% раствор натрия хлорида и положительном на 0,01% раствор гистамина производили оценку прик-прик теста с аллергеном. Тест считали положительным при наличии волдыря на тестируемый аллерген диаметром ≥ 3 мм (табл. 2).

Методика орально-фарингеального провокационного теста (ОФПТ) с аллергеном

Всем участникам исследования выполнен ОФПТ. Побочных реакций при проведении провокационного тестирования не зарегистрировано.

Для ОФПТ использовали свежеприготовленный сок из яблока сорта Голден Делишес. Яблоко мыли теплой водой, затем 50 г фрукта (минимальный общий вес фрукта для открытого пищевого провокационного теста согласно рекомендациям по пищевой аллергии [17]) перетирали и отжимали полученное содержимое. Далее к 0,1 мл цельного сока добавляли 9,9 мл физиологического раствора и получали аллерген в концентрации 5

Таблица 1 – Количество лиц, обследованных в каждом тестировании

Вид теста Группы, к-во людей	Прик-прик тест с яблоком			Орально-фарингеальный провокационный тест с оценкой уровней				
	Голден Делишес	Ред Принц	Белорус. сладкое	Триптаза	ПАРЖ	K^+	NH_4^+	Ca^{2+}
Исследуемая (n)	35	35	15	30	35	21	21	19
Контрольная (n)	29	29	15	12	29	10	9	9

Таблица 2 – Методика оценки результата прик-прик теста

Реакция	Результат	Характеристика реакции
Отрицательная	-	Отсутствует волдырь и гиперемия
Сомнительная	+/-	Гиперемия без волдыря
Слабоположительная	+	Волдырь в области укола 3-5 мм, отчетливо заметный только при натягивании кожи, гиперемия 0-10 мм
Положительная	++	Волдырь в области укола 5-10 мм, окруженный кольцом гиперемии, волдырь замечен без натягивания кожи
Резко положительная	+++	Волдырь 10-15 мм, гиперемия более 10 мм
Очень резко положительная	++++	Волдырь более 10 мм, вокруг псевдоподии или более 15 мм и зона эритемы более 20 мм, общие реакции

PNU/мл (конечная концентрация белка в растворе аллергена определена методом Бредфорда в модификации Седмака и Гросберга) [18].

Исследование проводилось натошак. Пациенты в течение 7 суток до теста не использовали антигистаминные лекарственные средства II поколения, системные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые лекарственные средства; в течение 3 суток до теста не принимали антигистаминные I поколения; в течение 12 часов до провокации не употребляли алкоголь, не курили.

Этапы ОФПТ с аллергеном

1. Забор РЖ до провокации натошак с предварительным ополаскиванием рта 10 мл физиологического раствора в течение 2 мин. Далее через 15 минут собирали по 1 мл РЖ в 2 микропробирки (проба №1).

2. Ополаскивание ротовой полости 10 мл яблочного сока, разведенного физиологическим раствором до концентрации 5 PNU/мл в течение 4 минут (оптимальное время экспозиции выбрано с учетом пилотных исследований).

3. Сбор РЖ через 40 минут после провокации (проба №2).

4. Центрифугирование всех образцов РЖ 10 минут при 8000 оборотов с последующим фильтрованием через нейлоновые фильтры (при оценке уровня катионов фильтрование проводилось через целлюлозо-ацетатные фильтры).

5. Определение уровня ПАРЖ с добавлением субстрат-хромогенной смеси (тетраметилбензидин и пероксид водорода) на спектрофотометре при длине 450 нм; уровня триптазы при помощи тест-системы Elisa Kit, каталожный номер №E0950Hu; уровня катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} методом капиллярного электрофореза на приборе «Капель-205».

6. Учет результатов.

Статистическая обработка и представление данных

Статистический анализ проводили в программах Statistica 10,0 и MS Excel. При оценке результатов применяли методы параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента (t-test), Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test), Манна-Уитни (M-U test) при достоверности расчета $p < 0,05$. Для расчета порога отсечения применялся ROC-анализ. Значение показателей представлены в виде среднего арифметического, доверительного интервала и медианы с величиной интерквартильного размаха.

Результаты

Пациенты отмечали проявление реакций после употребления в пищу яблок через 5 (мин. время) – 40 минут (макс. время). В исследуемой группе у 64% обследованных аллергия на яблоко проявлялась оральным аллергическим синдромом (жжение, отёк, зуд в области языка, губ, мягкого неба, першение в горле), у 18% пациентов – удушьем, высыпаниями по типу крапивницы и кожным зудом, у 10% реакция проявлялась в виде заложенности носа, слезотечения, 5% отмечали вздутие живота и диарею, 3% – синдром постназального затекания (ощущение «стекания слизи» по задней стенке глотки). Таким образом, клинические проявления аллергии на яблоко полиморфны. Преобладающим являлся синдром оральной аллергии с вовлечением органа-мишени – слизистой оболочки полости рта, языка и глотки.

По данным опросников 50% пациентов исследуемой группы имели в анамнезе аллергические реакции на грушу, 43% – на абрикос, персик, нектарин, фундук, 36% – на арахис, 29% – на кар-

Таблица 3 – Средняя площадь прик-прик теста с мякотью и кожурой яблок Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое в исследуемой группе

Сорт яблока	Ред Принц, n=35		Белорусское сладкое, n=15		Голден Делишес, n=35	
Площадь, мм ²	Кожура	Мякоть	Кожура	Мякоть	Кожура	Мякоть
	405,0 (120;450)*+	391,5 (98;455)+	254,0 (115;420)*	245,2 (90;394)	260,5 (112;345)	266,5 (98;341)

Примечание: данные представлены как Ме (25;75); * $p < 0,05$ – достоверность различия внутри одного сорта; + $p < 0,05$ – достоверность различия между сортами Ред Принц и Голден Делишес.

тофель и мёд, 11% – на малину, землянику, 8% – на томат, 4% – на морковь. Это говорит о поливалентной пищевой аллергии у данных пациентов и высокой перекрестной реактивности на пищу растительного происхождения.

Результаты прик-прик теста

Прик-прик тест с яблоками Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое был положителен у 94% пациентов. Среди здоровых добровольцев положительных кожных тестов с яблоками не было получено.

Кожная реакция была более выражена на кожуру яблок со смешанной окраской Ред Принц и Белорусское сладкое, чем на их мякоть ($p_1=0,002$ и $p_2=0,03$ соответственно). Площадь прик-прик теста с кожурой ($p_1=0,04$) и мякотью ($p_2=0,01$) яблока со смешанной окраской Ред Принц была больше, чем с кожурой и мякотью яблока без покровной окраски Голден Делишес и достоверно не отличалась от таковых показателей яблока Белорусское сладкое ($p_1=0,95$ и $p_2=0,92$ соответственно).

Наиболее выраженными аллергенными свойствами обладало яблоко со смешанной окраской Ред Принц. Это могло быть обусловлено наиболее яркой окраской яблока и наличием большого количества пигмента. По результатам прик-прик тестирования кожа данного сорта оказывала более сенсибилизирующее действие, чем мякоть ($p=0,002$).

Достоверных различий между кожной аллергической реакцией на яблоко польской (Ред Принц, Голден Делишес) и белорусской (Белорусское сладкое) селекции не выявлено. Средняя площадь прик-прик теста с 3 сортами яблок представлена в таблице 3.

Таким образом, прик-прик тест можно рассматривать в качестве высокоэффективного

биомаркера пищевой аллергии на яблоко (в 94% случаев). Положительный результат прик-прик теста подтверждает системную (кожную) гиперчувствительность к исследуемому фрукту.

Результаты ОФПТ

Для выявления локальной гиперчувствительности к яблоку проведен ОФПТ с яблочным соком в концентрации 5 PNU/мл с последующей оценкой уровня триптазы, пероксидазной активности и катионов K^+ , NH_4^+ и Ca^{2+} в РЖ.

Уровень триптазы в ротовой жидкости

В исследуемой и контрольной группах исходный уровень триптазы в РЖ достоверно не различался ($p=0,61$).

В исследуемой группе средний уровень триптазы в РЖ до провокации составил $M=3,78$ [3,23;4,32] нг/мл, а через 40 минут после достоверно повышался до $M=5,46$ [4,85;6,06] нг/мл, $p=0,0001$ (рис. 1).

Оптимальный порог прироста уровня триптазы в РЖ после ОФПТ составил 16 % (ROC-анализ, $AUC=0,86$, $Se=70\%$, $Sp=100\%$, $p<0,05$). После провокации у 70% (21/30) пациентов с аллергическими реакциями на яблоко по анамнезу и положительным прик-прик тестом выявлен достоверный прирост уровня триптазы в РЖ по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,000003$) (рис. 2).

В контрольной группе после ОФПТ уровень триптазы достоверно снижался с 4,02 нг/мл до 2,83 нг/мл ($p=0,002$).

Таким образом, уровень триптазы в ротовой жидкости после провокации является эффективным диагностическим биомаркером пищевой аллергии на яблоко. Увеличение уровня триптазы после ОФПТ указывает на участие базофилов и тучных клеток в иммунном ответе на аллерген

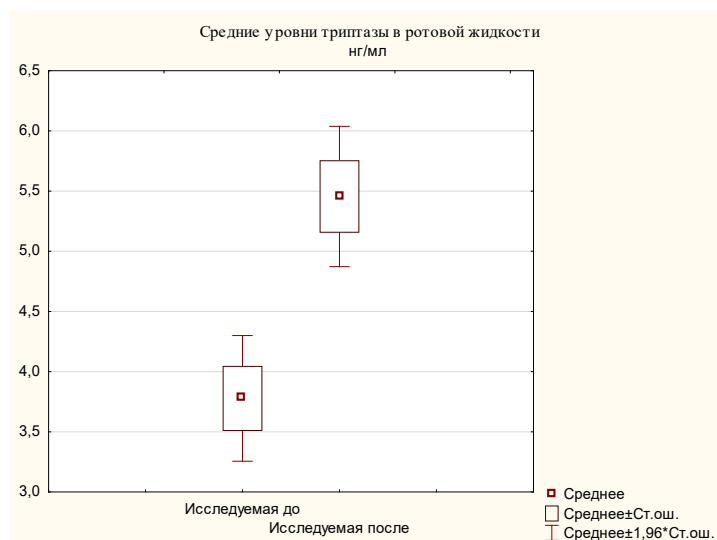


Рисунок 1 – Средние уровни триптазы в ротовой жидкости в исследуемой группе до и после орально-фарингеального провокационного теста с яблочным соком.



Рисунок 2 – Средние уровни триптазы в ротовой жидкости в исследуемой и контрольной группах после орально-фарингеального провокационного теста.

(базофильный тип пищевой аллергии) и подтверждает наличие локальной гиперчувствительности к яблоку.

Следует отметить, что у 57% (12/21) пациентов с приростом уровня триптазы в РЖ после провокации отмечались системные аллергические реакции после употребления в пищу яблок и других пищевых продуктов. Таким образом, уровень триптазы в РЖ ассоциирован с тяжестью клинического течения пищевой аллергии.

В исследуемой группе выявлена корреляция между приростом уровня триптазы в ротовой жидкости после провокации и площадью при-

прик теста с мякотью и кожурой всех 3-х сортов яблок: Голден Делишес ($R_{sp}=0,71$, $R_{sp}=0,69$, $p<0,05$, соответственно), Ред Принц ($R_{sp}=0,64$, $R_{sp}=0,66$, $p<0,05$, соответственно), Белорусское сладкое ($R_{sp}=0,74$, $R_{sp}=0,73$, $p<0,05$ соответственно). Это говорит о сочетании гиперчувствительности кожных покровов и слизистой оболочки полости рта.

Уровень пероксидазной активности ротовой жидкости (ПАРЖ)

Для оценки участия нейтрофилов в патогенезе пищевой аллергии на яблоко была проведена оценка уровня ПАРЖ до и после провокации.

В исследуемой и контрольной группах исходный уровень ПАРЖ достоверно не различался ($p>0,05$).

После проведения ОФПТ с яблочным соком в исследуемой группе наблюдалось увеличение оптической плотности РЖ с $M=1,28$ [1,13;1,44] до $M=1,78$ [1,6;1,95] ($p<0,00001$, рис. 3).

По данным ROC-анализа диагностический порог прироста уровня ПАРЖ равнялся 19% [18]. У 74% (26/35) пациентов с положительным прик-прик тестом наблюдался значимый прирост уровня ПАРЖ после провокации с яблочным соком по сравнению со здоровыми добровольцами ($p<0,0000001$) (рис. 4).

В контрольной группе после ОФПТ оптическая плотность РЖ достоверно не изменилась (исходная – $M=1,69$, конечная – $M=1,73$) ($p=0,2$).

Достоверный прирост уровня ПАРЖ после провокации с аллергеном указывает на активацию нейтрофилов слизистой оболочки полости рта у пациентов с аллергией на яблоко (нейтрофильный тип аллергического воспаления).

Уровень K^+ в ротовой жидкости

Исходный уровень K^+ в РЖ в исследуемой и контрольной группах достоверно не отличался ($p=0,79$). В исследуемой группе средний уровень K^+ в РЖ до провокации составил $Me=41,9$

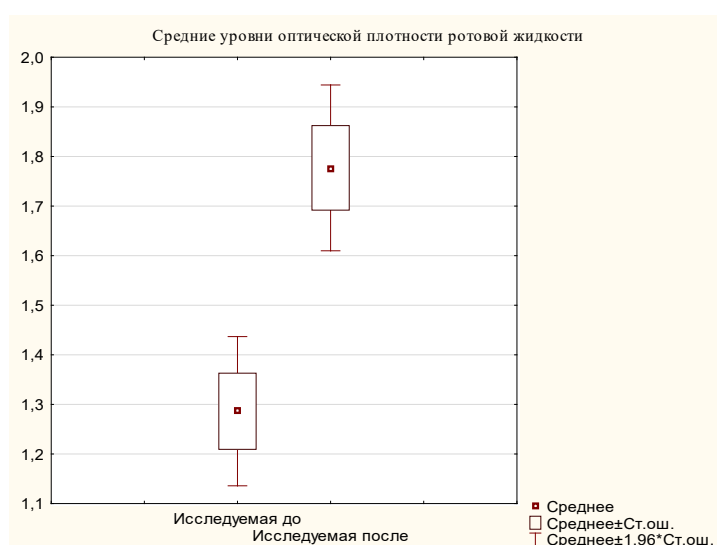


Рисунок 3 – Средние уровни оптической плотности ротовой жидкости до и после орально-фарингеального провокационного теста с яблочным соком в исследуемой группе.

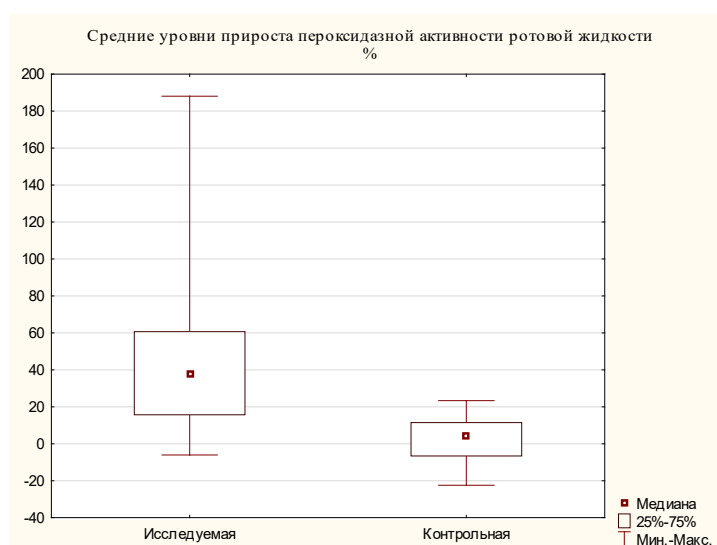


Рисунок 4 – Средние уровни прироста пероксидазной активности ротовой жидкости после орально-фарингеального провокационного теста с яблочным соком в 2-х группах.

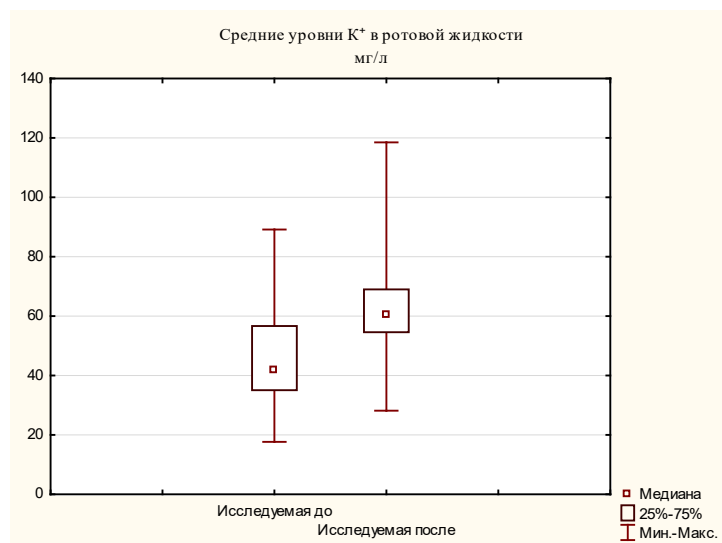


Рисунок 5 – Средние уровни K^+ в ротовой жидкости в исследуемой группе до и после орально-фарингеального провокационного теста с яблочным соком.

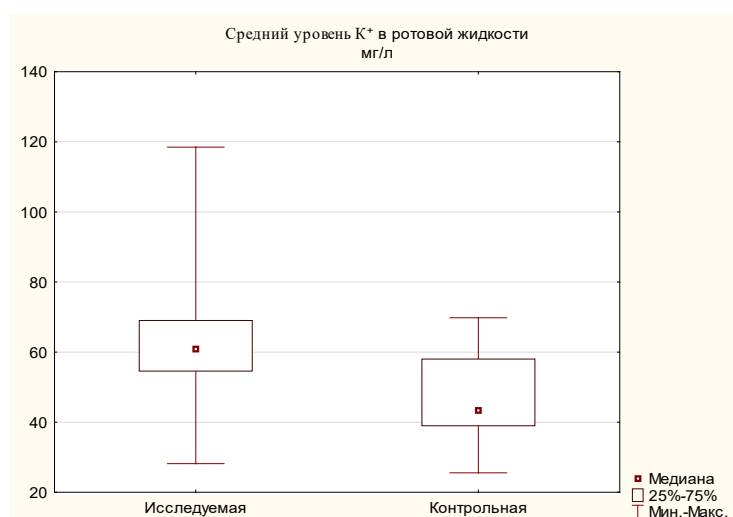


Рисунок 6 – Средний уровень K^+ в ротовой жидкости в исследуемой и контрольной группах после орально-фарингеального провокационного теста.

(35,1;56,7) мг/л, а через 40 минут после ОФПТ достоверно увеличился до $Me=60,6$ (54,6;69,0) мг/л ($p=0,0001$) (рис. 5).

По данным ROC-анализа диагностически значимый прирост уровня K^+ у пациентов с аллергией на яблоко составил 17% [19]. После ОФПТ у 81% (17/21) пациентов с подтвержденной сенсibilизацией прик-прик тестом выявлен достоверный прирост уровня катионов K^+ по сравнению со здоровыми людьми с отрицательными результатами кожных проб ($p=0,02$) (рис. 6).

Средний уровень K^+ в РЖ у здоровых добровольцев после провокации незначительно снижался, что указывает на нормальную клеточную реак-

цию (с $Me=46,2$ мг/л до $Me=41,9$ мг/л) ($p=0,9$).

Таким образом, яблочный сок вызывает аллергензависимое повышение уровня K^+ в слюне пациентов с пищевой аллергией на яблоко вследствие дегрануляции лейкоцитов слизистой оболочки полости рта. Увеличение уровня катионов K^+ после контакта с аллергеном является биомаркером локальной гиперчувствительности к яблоку.

Уровень NH_4^+ в ротовой жидкости

В исследуемой группе исходный уровень NH_4^+ в РЖ был достоверно выше, чем в контроле ($p=0,019$).

Среди пациентов исходный уровень NH_4^+

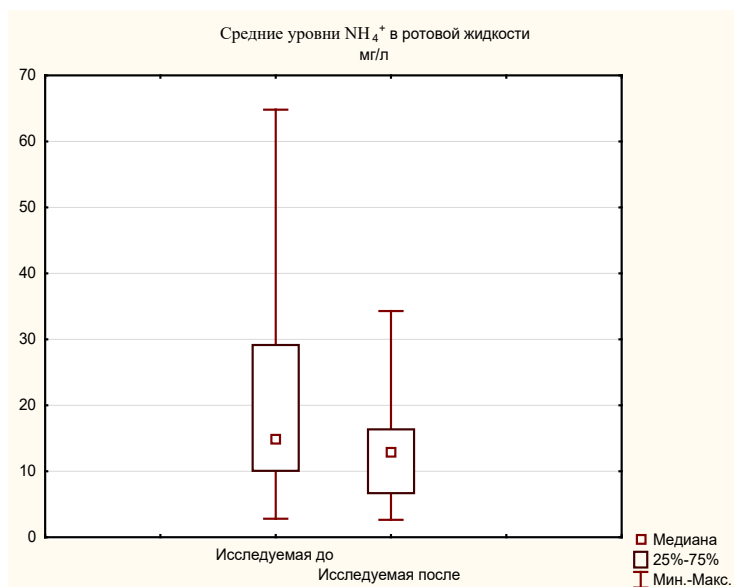


Рисунок 7 – Средние уровни NH_4^+ в ротовой жидкости в исследуемой группе до и после орально-фарингеального провокационного теста.

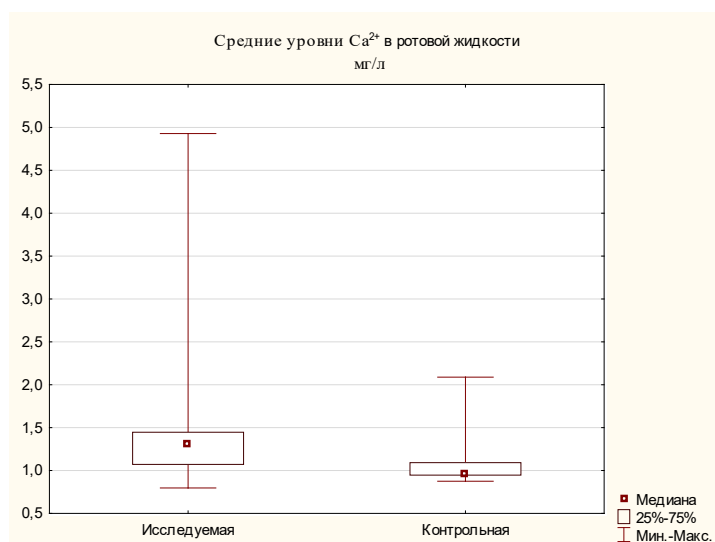


Рисунок 8 – Средние уровни Ca^{2+} в ротовой жидкости в исследуемой и контрольной группах после орально-фарингеального провокационного теста.

составил $\text{Me}=14,98(10,1;29,1)$ мг/л, а через 40 минут после провокации у 67% лиц исследуемой группы достоверно уменьшался до $\text{Me}=12,9(6,7;16,4)$ мг/л ($p=0,039$), но не достиг уровня здоровых добровольцев ($\text{Me}=9,0$ мг/л) (рис. 7). Возможно, это связано с измененной проницаемостью клеточных мембран у пациентов с хронической аллергопатологией.

В контрольной группе уровень NH_4^+ в РЖ до провокации составил $\text{Me}=9,0$ мг/л, через 40 минут после ОФПТ незначительно снижался до $\text{Me}=5,96$ мг/л ($p=0,17$).

Следовательно, яблочный сок после контакта со слизистой оболочкой полости рта и глотки вызывал достоверное снижение уровня NH_4^+ в слюне у пациентов с пищевой аллергией на яблоко. У 50% пациентов исследуемой группы обнаружено параллельное достоверное увеличение K^+ и уменьшение NH_4^+ после провокации с яблочным соком, что является биомаркерами локальной гиперчувствительности к яблоку.

Уровень Ca^{2+} в ротовой жидкости

Исходный уровень Ca^{2+} в исследуемой и

контрольной группах достоверно не отличался ($p=0,17$). В исследуемой группе средний уровень катионов Ca^{2+} в РЖ составил $\text{Me}=1,09$ ($0,9;1,3$) мг/л, а через 40 минут после ОФПТ яблочным соком достоверно не изменился $\text{Me}=1,31$ ($1,1;1,4$) мг/л ($p=0,31$).

После ОФПТ у пациентов с подтвержденной кожным тестированием сенсибилизацией к яблоку уровень катионов Ca^{2+} в РЖ был достоверно выше по сравнению с контролем, что отражает аллергическое воспаление слизистой оболочки полости рта ($p=0,02$) (рис. 8).

Средний уровень катионов Ca^{2+} в контрольной группе до провокации составил $\text{Me}=1,06$ мг/л, а через 40 минут незначительно снизился до $\text{Me}=0,96$ мг/л, что указывает на нормальную реакцию у здоровых людей ($p=0,37$).

Обсуждение

Для диагностики пищевой аллергии предложены высокочувствительные методы: прик-прик тест со свежим яблоком и орально-фаринге-

альный провокационный тест с яблочным соком.

Для оценки эффективности предлагаемых биомаркеров выполнен их сравнительный анализ у одних и тех же участников исследования (табл. 4).

У 90% лиц (18/20) выявлена системная гиперчувствительность к яблоку при помощи прик-прик теста. Это говорит о высокой диагностической ценности предлагаемого метода в случае пациентов с аллергией на яблоко. Прик-прик тест со свежими фруктами может использоваться для диагностики как клинически значимой пищевой аллергии, так и латентной сенсибилизации.

У 10% лиц (2 случая из 20 пациентов) диагностирована локальная гиперчувствительность к яблоку, при отрицательном прик-прик тесте. В первом случае были положительны 3 биомаркера (увеличение уровня триптазы, миелопероксидазы, катионов K^+), во втором – 1 биомаркер (увеличение уровня K^+). Таким образом, при получении отрицательного результата прик-прик теста может быть использован орально-фарингеальный провокационный тест с оценкой любого из биомаркеров локальной гиперчувствительности

Таблица 4 – Сравнительная оценка диагностических биомаркеров после провокации в одной группе людей ($n=20$)

№	Прик-прик тест («+» положительный «-» отрицательный результат)	Прирост уровня триптазы («+» положительный «-» отрицательный результат)	Прирост уровня ПАРЖ («+» положительный «-» отрицательный результат)	Прирост уровня K^+ , («+» положительный «-» отрицательный результат)
1.	+	+	+	+
2.	+	+	+	+
3.	-	+	+	+
4.	+	+	+	+
5.	+	-	-	+
6.	+	+	+	-
7.	+	-	+	+
8.	+	-	+	-
9.	+	+	+	-
10.	+	-	+	+
11.	-	-	-	+
12.	+	+	+	+
13.	+	-	-	+
14.	+	+	+	-
15.	+	+	+	+
16.	+	+	+	+
17.	+	+	+	+
18.	+	+	-	+
19.	+	+	-	+
20.	+	+	+	+

(триптаза, миелопероксидаза, K^+).

Обнаружено, что у 40% (8/20) пациентов все тесты были положительны, что свидетельствует о сочетании локальной и системной гиперчувствительности к яблоку. При этом данные лица отмечали как локальные симптомы пищевой аллергии на яблоко (синдром оральной аллергии), так и системные (удушье, крапивница). Следует отметить, что случаев с отрицательным результатом одновременно всех показателей не было зарегистрировано, что говорит о высокой чувствительности и специфичности предложенных методов.

Процентное соотношение положительных результатов диагностических биомаркеров среди 20 лиц составило: 90% – положительный прик-прик тест, 70, 75 и 80% – увеличение уровня триптазы, миелопероксидазы и увеличение катионов K^+ соответственно. Это указывает на высокую диагностическую эффективность предложенных биомаркеров. Уменьшение уровня катионов NH_4^+ можно рассматривать в качестве дополнительного диагностического биомаркера.

Оценка уровня ключевых биомаркеров является неотъемлемой частью лечебно-диагностической тактики у пациентов с пищевой аллергией и может быть рекомендована в качестве обязательного метода для мониторинга эффективности проводимого лечения.

Заключение

1. Выявлены высокочувствительные и специфичные биомаркеры системной и локальной гиперчувствительности к яблокам сортов Голден Делишес, Ред Принц и Белорусское сладкое: положительный прик-прик тест со свежими фруктами, прирост триптазы, миелопероксидазы, катионов K^+ и снижение уровня NH_4^+ после орально-фарингеального теста.

2. При помощи прик-прик теста подтверждена системная гиперчувствительность к яблоку у 94% пациентов. Наиболее аллергенными свойствами обладало яблоко со смешанной окраской Ред Принц ($p=0,002$). Кожура яблок Ред Принц и Белорусское сладкое оказывала более сенсibilизирующее действие, чем мякоть ($p_1=0,002$, $p_2=0,03$).

3. Обнаружено достоверное увеличение уровня триптазы в ротовой жидкости после провокации с яблочным соком в исследуемой группе по сравнению со здоровыми лицами ($p=0,000003$).

Это является биомаркером базофильного воспаления слизистой оболочки полости рта и локальной гиперчувствительности к яблоку. Выявлена корреляция между уровнем триптазы в ротовой жидкости и площадью прик-прик теста с яблоками сортов Голден Делишес ($R_{sp}=0,71$, $R_{sp}=0,69$, $p<0,05$), Ред Принц ($R_{sp}=0,64$, $R_{sp}=0,66$, $p<0,05$) и Белорусское сладкое ($R_{sp}=0,74$, $R_{sp}=0,73$, $p<0,05$), что указывает на взаимосвязь гиперчувствительности кожных покровов и слизистой оболочки полости рта.

4. Выявлено достоверное повышение уровня пероксидазной активности ротовой жидкости после орально-фарингеального теста с яблочным соком у лиц с пищевой аллергией на яблоко по сравнению со здоровыми людьми, что указывает на участие нейтрофилов в аллергическом воспалении слизистой оболочки полости рта и является биомаркером локальной гиперчувствительности к яблоку ($p<0,0000001$).

5. Определено одновременное достоверное увеличение уровня катионов K^+ ($p=0,0001$) и снижение уровня NH_4^+ ($p=0,039$) в ротовой жидкости после провокации с яблочным соком в исследуемой группе, что является критерием аллерген-зависимой дегрануляции лейкоцитов слизистой оболочки полости рта и позволяет рассматривать данные показатели в качестве биомаркеров локальной гиперчувствительности к яблоку.

6. После орально-фарингеального провокационного теста у пациентов с подтвержденной кожным тестированием сенсibilизацией к яблоку уровень катионов Ca^{2+} в ротовой жидкости достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами, что отражает аллергическое воспаление слизистой оболочки полости рта ($p=0,02$).

7. Кожный прик-прик тест с яблоками, орально-фарингеальный провокационный тест с оценкой уровней триптазы, миелопероксидазы, катионов K^+ и NH_4^+ в ротовой жидкости показали высокий процент положительных результатов и могут использоваться как в сочетании для диагностики различных механизмов пищевой аллергии, так и по отдельности.

Литература

1. Vieths, S. Current understanding of Cross-reactivity of Food Allergens and Pollen / S. Vieths, S. Sicherer, B. Ballmer-Weber // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002 May. – Vol. 964. – P. 47–68.
2. Kiewning, D. Effects of long-term storage on Mal d1 content of four apple cultivars with initial low Mal d1

- content / D. Kiewning, M. Schmitz-Eiberger // J. Sci. Food Agric. – 2014 Mar. – Vol. 94, N 4. – P. 798–802.
3. Brown, C. E. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney / C. E. Brown, C. H. Katelaris // Paediatr. Child Health. – 2014 Oct. – Vol. 50, N 10. – P. 795–800.
4. Foong, R. X. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy / R. X. Foong, A. Santos // Pediatr. Allergy Immunol. – 2021 Feb. – Vol. 32, N 2. – P. 223–233.
5. The skin prick test – European standards / L. Heinzerling [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2013 Feb. – Vol. 3, N 1. – P. 3.
6. Peters, R. L. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review / R. L. Peters, L. C. Gurrin, K. J. Allen // Pediatr. Allergy Immunol. – 2012 Jun. – Vol. 23, N 4. – P. 347–352.
7. Новиков, П. Д. Диагностика аллергии и гиперчувствительности: ведущее значение клеточных методов / П. Д. Новиков, Д. К. Новиков, Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 4. – С. 25–39.
8. Lee, A. Y. S. Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review / A. Y. S. Lee // Int. Arch. Allergy Immunol. – 2020. – Vol. 181, N 5. – P. 357–364.
9. Щурок, И. Н. Диагностика фенотипов аллергического ринита / И. Н. Щурок, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2018. – № 3. – С. 69–77.
10. Новиков, П. Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена / П. Д. Новиков, Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 1. – С. 63–68.
11. Аляхнович, Н. С. Метод диагностики аллергии на пищевые красители по увеличению пероксидазной активности в слюне / Н. С. Аляхнович, В. В. Янченко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2015. – № 3. – С. 108–114.
12. Nguyen, T. Role of Ca²⁺/K⁺ ion exchange in intracellular storage and release of Ca²⁺ / T. Nguyen, W. C. Chin, P. Verdugo // Nature. – 1998 Oct. – Vol. 395, N 6705. – P. 908–912.
13. Weiner, D. I. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport / D. I. Weiner, J. W. Verlander // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2011 Jan. – Vol. 300, N 1. – P. F11–F23.
14. Янченко, В. В. Применение теста выброса ионов калия для диагностики и профилактики аллергических осложнений лекарственной терапии / В. В. Янченко, Д. К. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – С. 67–69.
15. Weiner, D. I. Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance / D. I. Weiner, J. W. Verlander // Physiol. Rev. – 2017 Apr. – Vol. 97, N 2. – P. 465–494.
16. Middleton, E. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions: review of pathogenesis and role of calcium / E. Middleton // J. Pharm. Sci. – 1980 Feb. – Vol. 69, N 2. – P. 243–251. J Pharm Sci. 1980 Feb;69(2):243-51. doi: 10.1002/jps.2600690244.
17. Ebisawa, M. Japanese guidelines for food allergy 2017 / M. Ebisawa, K. Ito, T. Fujisawa // Allergol. Int. – 2017 Apr. – Vol. 66, N 2. – P. 248–264.
18. Мацко, Е. Ф. Повышение пероксидазной активности ротовой жидкости на яблочный сок у пациентов с положительным прик-прик тестом / Е. Ф. Мацко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 2. – С. 41–49.
19. Мацко, Е. Ф. Изменение уровней катионов калия, аммония и кальция в ротовой жидкости после низкодозового орально-фарингеального провокационного теста у пациентов с аллергией на яблоки / Е. Ф. Мацко, Д. К. Новиков, В. И. Фадеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – № 2. – С. 69–76.

Поступила 28.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Vieths S, Sicherer S, Ballmer-Weber B. Current understanding of Cross-reactivity of Food Allergens and Pollen. Ann N Y Acad Sci. 2002 May;964:47-68. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04132.x
2. Kiewning D, Schmitz-Eiberger M. Effects of long-term storage on Mal d1 content of four apple cultivars with initial low Mal d1 content. J Sci Food Agric. 2014 Mar;94(4):798-802. doi: 10.1002/jsfa.6448
3. Brown CE, Katelaris CH. The prevalence of the oral allergy syndrome and pollen-food syndrome in an atopic paediatric population in south-west Sydney. Paediatr Child Health. 2014 Oct;50(10):795-800. doi: 10.1111/jpc.12658
4. Foong RX, Santos A. Biomarkers of diagnosis and resolution of food allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2021 Feb;32(2):223-233. doi: 10.1111/pai.13389
5. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test – European standards. Clin Transl Allergy. 2013 Feb;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
6. Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review. Pediatr Allergy Immunol. 2012 Jun;23(4):347-52. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01237.x
7. Novikov PD, Novikov DK, Titova ND. Allergy and Hypersensitivity Diagnostics: The Leading Importance of Cellular Methods. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2016;(4):25-39. (In Russ.)
8. Lee AYS. Elevated Serum Tryptase in Non-Anaphylaxis Cases: A Concise Review. Int Arch Allergy Immunol. 2020;181(5):357-364. doi: 10.1159/000506199
9. Shchurok IN, Novikov DK. Diagnostics of the phenotypes of allergic rhinitis. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2018;(3):69-77. (In Russ.)
10. Novikov PD, Novikova ND. Diagnostics of the allergy in the reaction of myeloperoxidase release under the influence of an allergen. Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya. 2002;(1):63-8. (In Russ.)
11. Aliakhnovich NS, Ianchenko VV, Novikov DK. A method for diagnosing allergy to food dyes by increasing the peroxidase activity in saliva. Immunopatologiya

- Allergologiya Infektologiya. 2015;(3):108-14. (In Russ.)
12. Nguyen T, Chin WC, Verdugo P. Role of Ca²⁺/K⁺ ion exchange in intracellular storage and release of Ca²⁺. *Nature*. 1998 Oct;395(6705):908-12. doi: 10.1038/27686
13. Weiner DI, Verlander JW. Role of NH₃ and NH₄⁺ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011 Jan;300(1):F11-23. doi: 10.1152/ajprenal.00554.2010
14. Ianchenko VV, Novikov DK. Application of the Potassium Ion Burst Test for Diagnosis and Prevention of Allergic Complications of Drug Therapy. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 1999;(1):67-9. (In Russ.)
15. Weiner DI, Verlander JW. Ammonia Transporters and Their Role in Acid-Base Balance. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):465-494. doi: 10.1152/physrev.00011.2016
16. Middleton E. Antiasthmatic drug therapy and calcium ions: review of pathogenesis and role of calcium. *J Pharm Sci*. 1980 Feb;69(2):243-51. doi: 10.1002/jps.2600690244.
17. Ebisawa M, Ito K, Fujisawa T. Japanese guidelines for food allergy 2017. *Allergol Int*. 2017 Apr;66(2):248-264. doi: 10.1016/j.alit.2017.02.001
18. Matcko EF. Increased peroxidase activity of oral fluid for apple juice in patients with positive prick-prick test. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2020;(2):41-9. (In Russ.)
19. Matsko EF, Novikov DK, Fadeev VI. Changes in the levels of cations of potassium, ammonium and calcium in the oral fluid after a low-dose oral-pharyngeal challenge test in patients with apple allergy. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya*. 2020;(2):69-76. (In Russ.)

Submitted 28.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Деркач Е.Ф. – ассистент кафедры общей врачебной практики, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-0132>;

Аляхнович Н.С. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>.

Information about authors:

Dziarkach A.F. – lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9946-0132>;

Aliakhnovich N.S. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Immunology and Allergology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9533-8914>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра общей врачебной практики. E-mail: elena.matsko@mail.ru – Деркач Елена Францевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of General Medical Practice. E-mail: elena.matsko@mail.ru – Alena F. Dziarkach.

ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОФАСЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА ШЕЙНО-ПЛЕЧЕВОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СОМАТОФОРМНЫМИ ВЕГЕТАТИВНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ

СИРИЦЫНА Ю.Ч.¹, СИВАКОВ А.П.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 91-98.

THE SUBSTANTIATION OF COMPLEX TREATMENT FOR MYOFASCIAL SYNDROME OF CERVICOBRACHIAL LOCALIZATION IN PATIENTS WITH SOMATOFORM AUTONOMIC DYSFUNCTIONS

SIRYTSYNA Y.Ch.¹, SIVAKOV A.P.²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):91-98.

Резюме.

Цель исследования – изучение эффективности и обоснование лечения миофасциального синдрома шейно-плечевой локализации у пациентов с соматоформными вегетативными дисфункциями комплексом методов, включающим коррекцию постурального мышечного дисбаланса, рефлексотерапию и кинезиотейпирование.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 49 пациентов, разделенных на 2 группы сравнения, сопоставимые по полу, возрасту.

Группу I – группа контроля – составили 24 пациента, которые проходили курс лечения согласно протоколам и стандартам лечения в Республике Беларусь. Группа II – группа опытная – 25 пациентов, которым дополнительно к стандартному курсу лечения применялся комплекс методов, включающий коррекцию постурального мышечного дисбаланса, рефлексотерапию и кинезиотейпирование. Всем пациентам было проведено клинично-неврологическое обследование, оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики выполнялась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983) (русская версия Андрищенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В., 2003), для диагностики вегетативной дисфункции использовался вегетативный тест А.М. Вейна. Для оценки боли использовался многомерный болевой опросник Мак-Гилла в модификации Кузьменко В.В.

Результаты. Выявлено статистически значимое положительное влияние данного комплекса лечения на процесс выздоровления пациентов с миофасциальным синдромом.

Заключение. Предложенный комплекс является щадящим, ненагруженным, эффективным и безопасным, что положительно сказывается на повышении качества медицинской помощи.

Ключевые слова: миофасциальный синдром, соматоформная дисфункция, миофасциальная триггерная точка, постизометрическая релаксация, рефлексотерапия, кинезиотейпирование.

Abstract.

Objectives. To study the efficiency and give reasons for the treatment of cervicobrachial myofascial syndrome (MFS) in patients with somatoform and autonomic dysfunctions using a complex of methods, including correction of postural muscle imbalance, reflexology and kinesiотейпирование.

Material and methods. 49 patients took part in the study, they were divided into 2 comparison groups, matched by sex and age. Group I – the control group consisted of 24 patients who underwent a course of treatment according to the protocols and treatment standards in the Republic of Belarus. Group II – the experimental group included 25 patients who

in addition to the standard course of treatment, received a complex of methods, including correction of postural muscle imbalance, reflexology and kinesiotaping. All patients underwent a clinical and neurological examination, the level of their anxiety and depressive symptoms was assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983), (Russian version of Andryushchenko A.V., Drobizhev M.Yu., Dobrovolsky A.V., 2003), for the diagnosis of autonomic dysfunction the autonomic test by A.M. Wayne was used. Pain assessment was carried out using McGill's multidimensional pain questionnaire modified by V.V. Kuzmenko.

Results. A statistically significant positive effect of this treatment complex on the process of the MFS patients recovery was revealed.

Conclusions. The proposed complex is gentle, non-stressful, effective and safe, which exerts a positive influence on improving the quality of medical care.

Key words: *myofascial syndrome, somatoform dysfunction, myofascial trigger point, post-isometric relaxation, reflexology, kinesiotaping.*

В последнее время признано, что ведущей причиной боли в спине, в том числе хронической, являются неспецифические скелетно-мышечные расстройства, которые клинически проявляются миофасциальным болевым синдромом (МФС) [1]. Любая из мышц может быть источником МФС, который представляет собой комплекс клинических проявлений, включающий чувствительные, двигательные и вегетативные симптомы, обусловленные наличием миофасциальных триггерных точек (МТТ) в скелетной мускулатуре, т.е. мест повышенной раздражимости в зоне уплотнения в пределах мышцы или плотных тяжей пучков скелетных мышц или мышечной фасции, эти участки весьма чувствительны и болезненны при надавливании и могут отражать характерные для нее строго определенные зоны боли, повышенную чувствительность и вегетативные проявления [2, 3].

Для каждой мышцы существует характерная локализация боли и стабильное расположение МТТ. Диагностика МФС вызывает затруднения, т.к. чаще всего задействовано несколько триггеров, с последующей их проекцией на смежные мышцы и мышцы-антагонисты, формированием вторичных триггерных точек вследствие перегрузки мышц-синергистов или антагонистов и постепенным расширением зоны боли [2, 3]. Как правило, при затяжном течении МФС данные участки из активного состояния переходят в латентное и могут обнаруживаться и в отсутствие боли, однако могут активироваться при воздействии провоцирующих факторов, к которым можно отнести и стрессогенные воздействия [4].

Они характеризуются изменениями психического состояния под влиянием кризисных ситуаций. Последствия стрессового воздействия не

проходят бесследно, и часто мышечное напряжение является следствием непреодоленной психоэмоциональной нагрузки, т.е. физическое и психическое напряжение сопровождают друг друга. Из-за душевного напряжения часто возникают мышечные спазмы, «панцири», охватывающие различные уровни организма. Т.е. эмоции и аффекты, недостаточно переработанные, приводят к состоянию, которое характеризуется как «замороженные в мышцах чувства» (В. Райх).

Значительную роль играет хронический стресс, сопровождаемый тревожными и депрессивными реакциями, которые приводят к повышению мышечного тонуса, изменению нормальной физиологической позы и нарушению паттерна движения [5-7]. Дж. Аппледжер считал, что эмоции удерживаются, подавляются и изолируются в теле в виде «энергетических кист», дав выход которым, можно добиться значительного улучшения состояния пациента и сформулировать их в концепции «Телесно-эмоционального освобождения», согласно которой боль является не только следствием соматической травмы, но и эмоциональной [8]. В мышцах, как след подавленных эмоций, образуются участки «застывшего» напряжения – болезненные уплотнения, т.е. происходит формирование МТТ в жевательных мышцах, в мышцах шеи и плечевого пояса, мышцах тазового дна. Из мышц шеи и плечевого пояса МТТ чаще всего образуются в трапециевидной, стибателях шеи и головы, коротких мышцах шеи, лестничных, мышце, поднимающей лопатку, надостной и др. и провоцируют возникновение в области шеи и головы болевых синдромов рефлекторного характера. «Застывшее» или длительное изометрическое напряжение мышц изменяет биомеханику позвоночника, его шейного отдела,

череп и приводит к изменению позы и осанки, а также к раздражению вегетативных структур, формируется дисбаланс мышечного тонуса, развитие болевых мышечных синдромов и возникновение вегетативных симптомов [9, 10].

Цель исследования – изучение эффективности лечения МФС шейно-плечевой локализации у пациентов с соматоформными вегетативными дисфункциями комплексом методов, включающим коррекцию постурального мышечного дисбаланса, рефлексотерапию и кинезиотейпирование.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 49 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст составил 37 лет) с соматоформными вегетативными дисфункциями, имеющими МФС шейно-плечевой локализации с наличием МТТ в трапециевидной мышце, мышце, поднимающей лопатку, грудино-ключично-сосцевидных мышцах, коротких мышцах шеи. Данные пациенты находились на лечении в отделении пограничных состояний Гродненского областного клинического центра «Психиатрия-Наркология». Из них 33 пациента (67%) составили пациенты женского пола и 16 пациентов (33%) – мужского. Срок курса лечения в среднем составил 12 дней. Пациенты были разделены на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы сравнения. Критериями отбора в группы были: отсутствие у пациентов острых и обострения хронических соматических заболеваний, а также острых и специфических болей в спине, отсутствие цервикальной вертеброгенной патологии. Группу I – группа контроля – составили 24 пациента (19 женщин и 5 мужчин), которые проходили курс лечения согласно утвержденным протоколам для данной группы пациентов в Республике Беларусь. Группа II – группа опытная – 25 пациентов (14 женщин и 11 мужчин), которым дополнительно к стандартному курсу лечения применялся комплекс методов, включающий коррекцию постурального мышечного дисбаланса (ПМД), рефлексотерапию (РТ) и кинезиотейпирование (КТ).

Пациентов беспокоила тревожность, нервозность, плаксивость, сонливость в течение дня и бессонница ночью, перепады настроения, гнетущие мысли, дискомфорт в теле, возникали боли или неприятные ощущения в области сердца, сердцебиение, отмечалось колебание цифр

артериального давления, затруднение дыхания, чувство «комка в горле» при глотании, а также ощущения жжения, чувство онемения пальцев рук. Данные пациенты предъявляли жалобы на чувство напряжения и тяжести в области надплечий и шеи, головную боль сдавливающего, сжимающего по типу «обруча», головокружение.

Для коррекции ПМД использовали методы постизометрической релаксации (ПИР), миофасциального расслабления и мягкой мышечно-энергетической техники – ишемической компрессии (ИК) МТТ. Метод ПИР заключается в двухфазном воздействии на мышцу. Вначале производится предварительное растяжение мышцы до функционального или упругого барьера небольшим усилием, затем пациент производит активную работу по волевому сокращению мышцы в течение 6-10 сек., т.е. мышца совершает минимальную изометрическую работу – напряжение без укорочения [11]. Затем пациент расслабляется по команде, после чего производится дополнительное растяжение мышцы и фиксация ее в новом положении. Эффективность ПИР усиливалась при сочетании с дыхательными синергиями, при которых на вдохе мышцы напрягаются, на выдохе – расслабляются, и с глазодвигательными синергиями, в основе которых лежат вестибулотонические реакции. ИК заключалась в интенсивном пальцевом давлении на МТТ в течение 1-2 мин, что вызывало в первую очередь ишемические изменения кровотока, а затем реактивное полнокровие, на чем и основан лечебный эффект.

Процедура акупунктуры проводилась после ПИР и ИК через 5-10 мин. Разработана методика индивидуального подхода к подбору точек воздействия с учетом ведущего синдрома комплекса, основывающаяся на современном учении об общности иннервационных связей точек акупунктуры и мышц, заинтересованных в формировании МФС [12, 13].

Рефлексотерапия проводилась по методике классического иглоукалывания, выбор точек акупунктуры осуществляли с учетом их действия на локус боли (локальные точки), на сегментарные механизмы регуляции патологического процесса (сегментарные точки), а также использовали точки, влияющие на надсегментарные отделы вегетативной нервной системы и высшие вегетативные центры (точки так называемого широкого («центрального») спектра действия, которые оказывают воздействие на подкорково-стволовые структуры головного мозга.

В результате такого подхода использовалось сочетание корпоральных и аурикулярных точек. На одну процедуру в среднем использовали 8-10 точек акупунктуры ежедневно, применяли второй вариант тормозного метода, на курс лечения – 10-12 процедур.

Одним из перспективных методов локальной терапии МФС является кинезиотейпирование, заключающееся в наклеивании специального эластичного хлопкового пластыря-тейпа на кожу и оказывающего специфическое воздействие на мышцы, фасции, связки. Эффект от данного воздействия основан на декомпрессии подлежащих тканей и облегчении взаимодействия мышц. Мы измеряли длину отрезка стандартного I-образного тейпа шириной 5 см, наклеивали на обезжиренную кожу без натяжения над областью пораженной мышцы, которая максимально пассивно растягивалась. При возвращении мышцы в прежнее положение за счет образования волнообразных складок кожи («конволюций») происходит увеличение подкожного пространства, улучшение дренажа и снижение стимуляции болевых рецепторов [14]. Тейп оставляли в зоне воздействия на 4 дня, затем снимали и повторяли процедуру через 1 день, курс лечения состоял из 10 процедур.

Пациентам обеих групп было проведено клиничко-неврологическое обследование, оценка уровня тревожной и депрессивной симптоматики выполнялась с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983 (русская версия А.В. Андрющенко, М.Ю. Дробинцев, А.В. Добровольский, 2003). Для диагностики вегетативной дисфункции использовался вегетативный тест (Вейн А.М., 2003), содержащий 11 вопросов. Пациент выбирает характеристики своего состояния, подчеркивая нужные слова. Положительный ответ оценивается баллами от 3 до 7, которые в итоге суммируются, отрицательный ответ определяется в 0 баллов. По количеству баллов оценивается вегетативный статус: 0-14 баллов – норма, 15 и более баллов означает наличие у пациента вегетативной дисфункции [9]. Состояние скелетных мышц шеи, области надплечий и наличие в них МТТ оценивались кинестезической пальпацией, методом мануально-мышечного тестирования. Для выявления пострурального мышечного дисбаланса и патобиомеханики применялась мануальная диагностика. Оценку боли проводили с использованием много-

мерного опросника боли Мак-Гилла в модификации Кузьменко В.В. и др., 1986, который включает три шкалы: сенсорную (перечень ощущений боли), аффективную (воздействие боли на психику) и эвалюативную (оценка интенсивности боли). Пациент должен выбрать характеристики боли, наиболее соответствующие его ощущениям. Мы анализировали три показателя: индекс числа выбранных дескрипторов (ИЧВД) – общее число выбранных вербальных характеристик; ранговый индекс боли (РИБ) – сумма порядковых номеров характеристик боли в каждом разделе и интенсивность боли. Анализ результатов лечения проводился с использованием лицензионного пакета прикладных программ STATISTICA 10.

Результаты и обсуждение

До начала проведения курса лечения было проведено сравнение пациентов в группах по полу и возрасту, статистически значимых различий выявлено не было. При сравнении степени выраженности тревоги и депрессивной симптоматики по HADS установлено, что группы исходно не имели значимых различий ($p > 0,05$). В результате оценки однородности по показателям ИЧВД было установлено, что в контрольной группе преобладают пациенты с менее выраженным аффективным компонентом боли ($p < 0,05$).

После завершения курса лечения было установлено значимое снижение выраженности тревоги среди всех пациентов ($p < 0,001$), однако более выраженная динамика обнаружена в опытной группе, $p < 0,0001$ (рис. 1).

При изучении динамики депрессивной симптоматики было установлено снижение степени ее выраженности у всех пациентов ($p < 0,0001$), однако более высокий прирост отмечался среди пациентов опытной группы (рис. 2).

После завершения курса лечения была проведена оценка ИЧВД и установлена положительная динамика среди всех участников исследования (рис. 3).

При подробном рассмотрении было установлено, что положительная динамика связана с выраженным увеличением прироста показателей по аффективному компоненту (рис. 4).

При оценке исследуемого показателя установлена положительная внутригрупповая динамика у пациентов контрольной группы, $p < 0,01$, в то же время динамика в опытной группе была более значимой ($p < 0,0001$).

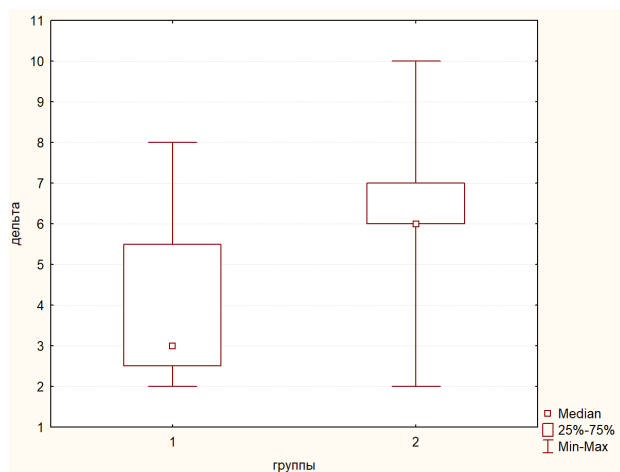


Рисунок 1 – Динамика выраженности тревоги у пациентов при сравнении дельты после завершения курса лечения.

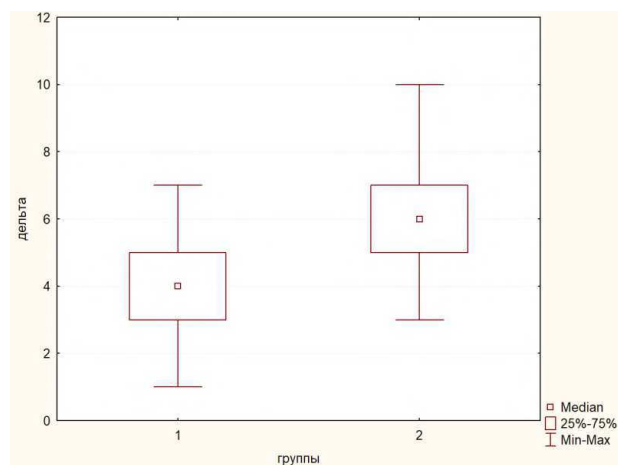


Рисунок 2 – Динамика выраженности депрессивной симптоматики у пациентов при сравнении дельты после завершения курса лечения.

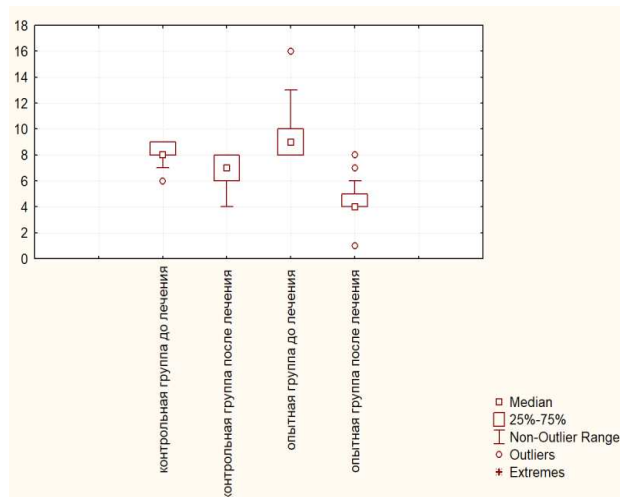


Рисунок 3 – Динамика показателей оценки индекса числа выбранных дескрипторов в процессе лечения.

Оценка прироста показателей по сенситивному компоненту также установила значимые изменения (рис. 5).

При оценке исследуемого показателя установлена значимая положительная внутригрупповая динамика у всех пациентов ($p < 0,0001$).

После завершения курса лечения установлена положительная динамика показателей РИБ у всех пациентов, принимавших участие в исследовании (рис. 6).

Анализ показателей РИБ опытной и контрольной групп выявил более выраженную положительную динамику у пациентов опытной группы (рис. 7).

При сравнении различий на уровне прироста показателей РИБ было установлено зна-

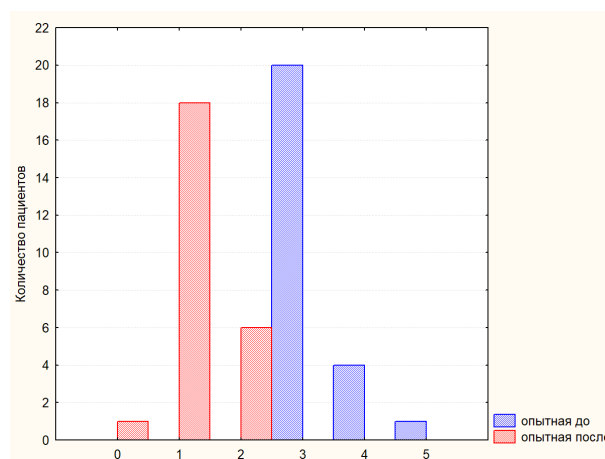
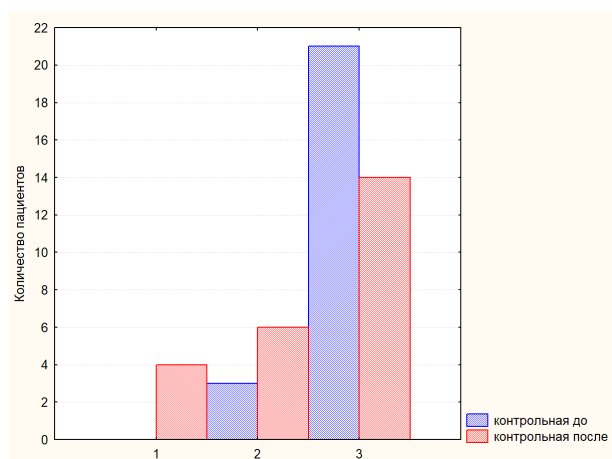


Рисунок 4 – Динамика выраженности аффективного компонента при оценке индекса числа выбранных дескрипторов.

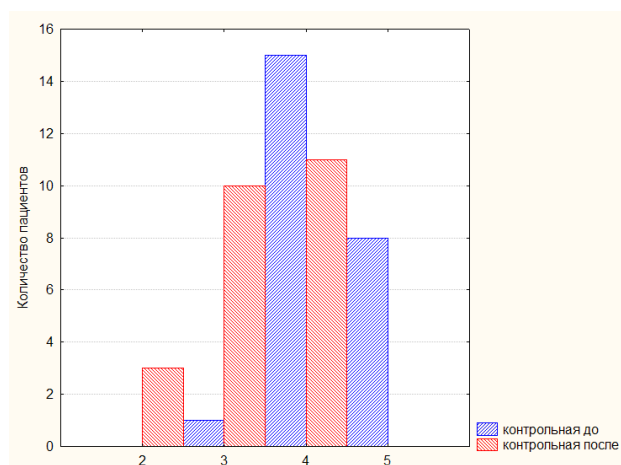


Рисунок 5 –Динамика выраженности чувствительного компонента при оценке индекса числа выбранных дескрипторов.

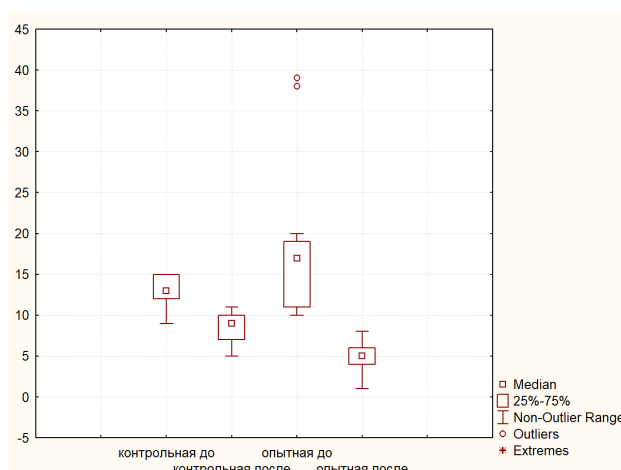
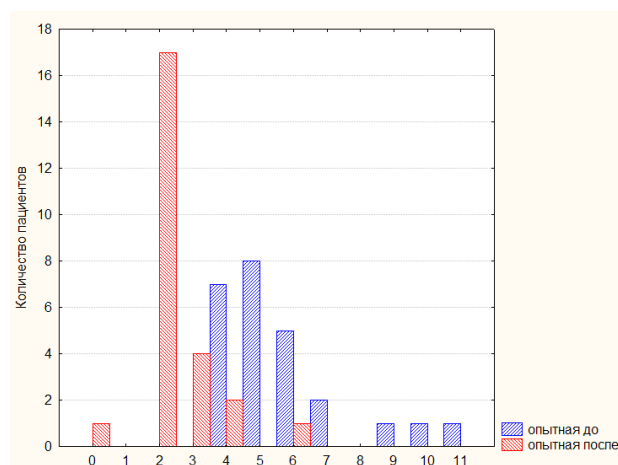


Рисунок 6 –Динамика выраженности при оценке по ранговому индексу боли.

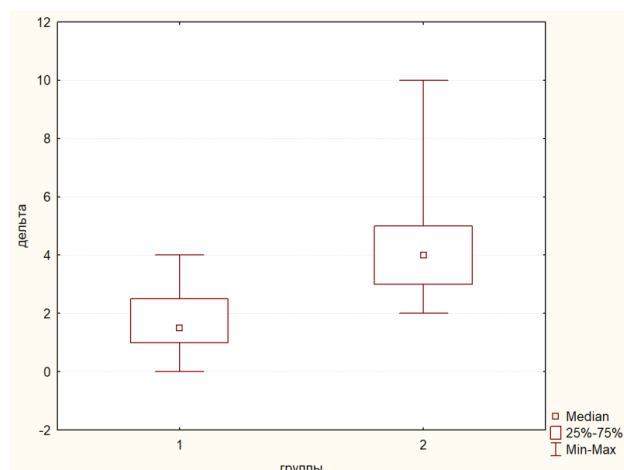


Рисунок 7 –Динамика выраженности по ранговому индексу боли.

чимое различие, связанное с более выраженной положительной динамикой в опытной группе ($p=0***$).

Заклучение

Опыт лечения миофасциального синдрома шейно-плечевой локализации у пациентов с соматоформными вегетативными дисфункциями комплексом методов, включающим коррекцию пострурального мышечного дисбаланса, рефлексотерапию и кинезиотейпирование подтвердил их положительное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, степень снижения тревожно-депрессивной симптоматики и показал эффективность выбранных нами методов при лечении болевого синдрома напряжения.

Данный комплекс является ненагрузочным, эффективным и безопасным, что положительно сказывается на повышении качества лечения, по результатам которого выявлено статистически достоверное положительное влияние данного комплекса методов у пациентов с миофасциальным синдромом.

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать применение указанных методик лечения в комплексном лечении миофасциального синдрома у пациентов с соматоформными вегетативными дисфункциями.

Автор выражает благодарность научному руководителю, заведующему кафедрой рефлексотерапии ГУО «БелМАПО», профессору, д.м.н. Сивакову Александру Павловичу за активную по-

мощь в проведении научного исследования. Отдельная благодарность рецензентам и редакции журнала «Вестник Витебского государственного медицинского университета», работа которых дала возможность представить результаты научного исследования в виде опубликованной статьи.

The author expresses her gratitude to the scientific supervisor, head of the Chair of Reflexology of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Professor, Doctor of Medical Sciences Sivakov A.P. for his active assistance while conducting the research. Special thanks to the reviewers and the editorial board of the journal «Vestnik of Vitebsk State Medical University», whose work enabled the presentation of the obtained results in this published article.

Литература

- Новикова, Л. Б. Клинические особенности миофасциального болевого синдрома / Л. Б. Новикова, А. П. Акопян // Рос. журн. боли. – 2015. – № 1. – С. 76–77.
- Широков, В. А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения / В. А. Широков // Эффектив. фармакотерапия. – 2017. – № 21. – С. 22–28.
- Хроническая боль и депрессия / А. Е. Барулин [и др.] // Лекарств. вестн. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 3–10.
- Малаховский, В. В. Подходы к комплексной терапии миофасциального болевого синдрома, коморбидного социально-стрессовому расстройству / В. В. Малаховский, М.

- С. Товсултанова // Мануал. терапия. – 2011. – № 4. – С. 49–55.
- Rudy, T. E. Chronic pain and depression: towards a cognitive behavioral medication model / T. E. Rudy, R. D. Kerns, D. C. Turk // Pain. – 1988. – Vol. 35, N 2. – P. 129–140.
- Comorbidity of pain and depression: investigation potential etiology and prognosis / N. Breslau [et al.] // Neurology. – 2003 Apr. – Vol. 60, N 8. – P. 1308–1312.
- Кононова, В. С. Дифференцированный подход к комплексному лечению хронических соматоформных болей в спине / В. С. Кононова, В. А. Фролов // Мануал. терапия. – 2011. – № 4. – С. 43–48.
- Ярошевский, А. А. Интенсивность болевых ощущений и личностная тревожность у пациентов с цервикогенной цефалгией мышечного напряжения / А. А. Ярошевский // Мед. психология. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 89–92.
- Липинская, Я. В. Особенности течения вегетативных пароксизмов при миофасциальной дисфункции шейно-плечевой локализации / Я. В. Липинская // Междунар. мед. журн. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 10–13.
- Морозова, О. Г. Дифференцированный подход к лечению цервикогенной боли напряжения / О. Г. Морозова, А. А. Ярошевский // Укр. вістн. психоневрології. – 2009. – Т. 17, № 2. – С. 100–103.
- Иваничев, Г. А. Мануальная медицина : учеб. пособие / Г. А. Иваничев. – Москва : МЕДпресс-информ, 2003. – 486 с.
- Traditional Chinese Medicine acupuncture and myofascial trigger needling: the same stimulation points? / L. Liu [et al.] // Complement. Ther. Med. – 2016 Jun. – Vol. 26. – P. 28–32.
- Local and distant acupuncture points stimulation for chronic musculoskeletal pain: A systematic review on the comparative effects / D. Wong Lit Wan [et al.] // Eur. J. Pain. – 2015 Oct. – Vol. 19, N 9. – P. 1232–1247.
- Субботин, Ф. А. Кинезиотейпирование миофасциального болевого синдрома / Ф. А. Субботин // Мануал. терапия. – 2014. – № 4. – С. 66–72.

Поступила 06.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

- Novikova LB, Akopian AP. Clinical features of myofascial pain syndrome. Ros Zhurn Boli. 2015;(1):76-7. (In Russ.)
- Shirokov VA. Myofascial pain syndrome: problems of diagnosis and treatment. Effektiv Farmakoterapiia. 2017;(21):22-8. (In Russ.)
- Barulin AE, Kurushina OV, Kalinchenko BM, Chernovolenko EP. Chronic pain and depression. Lekarstv Vestn. 2016;10(1):3-10. (In Russ.)
- Malakhovskii VV, Tovsultanova MS. Approaches to the complex therapy of myofascial pain syndrome comorbid with social stress disorder. Manual Terapiia. 2011;(4):49-55. (In Russ.)
- Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: towards a cognitive behavioral medication model. Pain. 1988 Nov;35(2):129-140. doi: 10.1016/0304-3959(88)90220-5
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of pain and depression: investigation potential

- etiology and prognosis. Neurology. 2003 Apr;60(8):1308-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
- Kononova VS, Frolov VA. Differentiated approach to the complex treatment of chronic somatoform back pain. Manual Terapiia. 2011;(4):43-8. (In Russ.)
- Iaroshevskii AA. The intensity of pain and personal anxiety in patients with cervicogenic cephalalgia of muscle tension. Med Psikhologii. 2008;3(4):89-92. (In Russ.)
- Lipinskaia IaV. Features of the course of vegetative paroxysms in myofascial dysfunction of the cervicobrachial localization. Mezhdunar Med Zhurn. 2012;18(1):10-3. (In Russ.)
- Morozova OG, Iaroshevskii AA. Differentiated approach to the treatment of cervicogenic tension pain. Ukr Vistn Psikhonevrologii. 2009;17(2):100-3. (In Russ.)
- Ivanichev GA. Manual medicine: ucheb posobie. Moscow, RF: MEDpress-inform; 2003. 486 p. (In Russ.)
- Liu L, Skinner MA, McDonough SM, Baxter GD. Traditional Chinese Medicine acupuncture and myofascial trigger

- needling: the same stimulation points? Complement Ther Med. 2016 Jun;26:28-32. doi: 10.1016/j.ctim.2016.02.013
13. Wong Lit Wan D, Wang Y, Xue CCL, Wang LP, Liang FR, Zheng Z. Local and distant acupuncture points stimulation for chronic musculoskeletal pain: A systematic review on the comparative effects. Eur J Pain. 2015 Oct;19(9):1232-47. doi: 10.1002/ejp.671
14. Subbotin FA. Kinesio taping of myofascial pain syndrome. Manual Terapiia. 2014;(4):66-72. (In Russ.)

Submitted 06.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Сирицына Ю.Ч. – ассистент кафедры медицинской реабилитации, Гродненский государственный медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1169-0372>;

Сиваков А.П. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой рефлексотерапии, Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Information about authors:

Sirytsyna Y.Ch. – lecturer of the Chair of Medical Rehabilitation, Grodno State Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1169-0372>;

Sivakov A.P. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Reflexology, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра медицинской реабилитации. E-mail: jula-57@mail.ru – Сирицына Юлия Чеславовна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Medical Rehabilitation. E-mail: jula-57@mail.ru – Yulia Ch. Sirytsyna.

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ИЗМЕНЕНИЯ ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ

МОВСЕЯН Н.А.¹, ЖИЛЬЦОВ И.В.¹, КАБАНОВА А.А.¹, ПЛОТНИКОВ Ф.В.², ТОРОСЯН Т.А.¹

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Лечебно-консультативный центр урологии и андрологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 99-109.

THE DYNAMICS ANALYSIS OF MAXILLOFACIAL INFECTIOUS AND INFLAMMATORY DISEASES CAUSATIVE AGENTS PREVALENCE AND THE CHANGES IN THEIR SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS

MOVSESYAN N.A.¹, ZHILTSOV I.V.¹, KABANOVA A.A.¹, PLOTNIKOV P.V.², TOROSYAN T.A.¹

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Medical Consultative Center for Urology and Andrology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):99-109.

Резюме.

На сегодняшний день вопрос профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является одной из ведущих нерешенных проблем среди стоматологических заболеваний. Данная патология имеет значительное распространение в Республике Беларусь и в мире в целом. Все чаще отмечается атипичное клиническое течение данных заболеваний. Существует необходимость дальнейшего изучения этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Целью настоящего исследования стало выполнение анализа динамики распространенности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и изменения их чувствительности к антибиотикам за 2001 и 2015-2020 гг. Был проведен анализ результатов бактериологического исследования 1209 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии, находившихся на стационарном лечении в стоматологическом отделении Витебской областной клинической больницы. При этом было установлено, что за последние 19 лет выявлен сдвиг в сторону увеличения количества метициллин-резистентных изолятов, что может указывать на снижение эффективности β-лактамов антибиотиков для стартовой эмпирической антибиотикотерапии. Чувствительность изолятов *S. aureus* и *S. epidermidis* к цефалоспорином, фторхинолонам, линкозамидам имеет тенденцию к снижению, чувствительность стафилококков к ванкомицину, линезолиду остается неизменной для изучаемого периода. Стрептококки продемонстрировали повышение чувствительности по отношению к пенициллинам до 100%, что говорит о редком использовании данных антибактериальных препаратов в стационарах стоматологического профиля. При сравнении устойчивости к антибиотикам *Streptococcus spp.* была выявлена тенденция к уменьшению чувствительности изолятов к цефалоспорином III поколения.

Ключевые слова: челюстно-лицевая область, микроорганизмы, антибиотикорезистентность, стоматология.

Abstract.

To date, the issue of prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region is one of the leading unsolved problems among dental diseases. This pathology has a significant prevalence in the Republic of Belarus and in the world as a whole. The atypical clinical course of these diseases is observed with increasing frequency. There is a need for further study of the etiology and pathogenesis of inflammatory diseases of the maxillofacial region. The purpose of this study was to analyze the dynamics of pathogens prevalence of infectious and inflammatory diseases

of the maxillofacial region and the changes in their sensitivity to antibiotics for 2001 and 2015-2020. The results of a bacteriological study of 1209 patients with infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region of odontogenic etiology undergoing inpatient treatment at the dental department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital were analyzed. It has been found that over the last 19 years, a shift towards an increase in the number of methicillin-resistant isolates was revealed, which may indicate a decline in the effectiveness of beta-lactam antibiotics as starting empirical antibiotic therapy. The sensitivity of *S. aureus* and *S. epidermidis* isolates to cephalosporins, fluoroquinolones, lincosamides tends to decrease, the sensitivity of staphylococci to vancomycin and linezolid remains unchanged for the studied period. Streptococci have demonstrated an increase in their sensitivity to penicillins up to 100%, which indicates the rare use of these antibacterial drugs in dental hospitals. When comparing antibiotic resistance of *Streptococcus* spp. a tendency to the decreased sensitivity of isolates to cephalosporins of the third generation was revealed.

Key words: maxillofacial area, microorganisms, antibiotic resistance, dentistry.

Проблема профилактики и лечения инфекционных заболеваний в практическом здравоохранении является одной из наиболее сложных, приоритетных и нерешенных до настоящего времени. При этом одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний в целом занимают инфекционно-воспалительные процессы, в том числе – челюстно-лицевой области, которые составляют до 65% всех хирургических инфекций [1, 2]. По данным ряда авторов, в странах СНГ пациенты с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области составляют более 50% лиц, проходящих лечение в профильных отделениях стационаров [3]. Антибактериальная терапия является одной из важных составляющих лечения пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Во всем мире сегодня отмечается повышение резистентности микроорганизмов-возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний к антибактериальным препаратам. Устойчивость к антибиотикам является естественным биологическим ответом микроорганизма на использование антибактериальных препаратов. Последние же создают условия, которые способствуют выживанию, отбору, размножению устойчивых штаммов микроорганизмов. Сегодня в результате селективного прессинга антибиотиков, которые применяются в медицинской практике, распространение антибиотикорезистентности принимает все более глобальный характер [3, 4, 5]. Ежегодно Европейской сетью по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным препаратам («EARS-Net») регистрируется до 400 000 случаев развития инфекций, вызванных микроорганизмами, резистентными к антибиотикам. Данный отбор вызван нерациональным использованием антибактериальных и антисептических препаратов [4, 6]. Предотвращение образования и распространения антибиотикорезистентности является одной из

глобальных проблем здравоохранения [6].

Примерами микроорганизмов, которые во всем мире представляют особую проблему с точки зрения роста резистентности, являются представители так называемой группы ESKAPE (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp.) [6, 7]. Аббревиатура ESKAPE объединяет названия патогенов, обладающих повышенной устойчивостью к большинству антибактериальных средств (АБС) и вызывающих большую часть госпитальных инфекций по всему миру. К ним относятся резистентный к ванкомицину *E. faecium*, метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA), резистентная к карбапенемам *K. pneumoniae*, полирезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [6-8]. Однако в различных странах, регионах и стационарах чувствительность к АБС перечисленных видов бактерий может существенно различаться, а в роли «проблемных» возбудителей могут выступать другие виды микроорганизмов. Так, в 2017 году ВОЗ впервые опубликовала список 12 устойчивых к действию АБС «приоритетных патогенов», представляющих наибольшую угрозу. Указанные в списке бактерии несколько отличались по структуре от группы ESKAPE и в свою очередь были разделены на три группы по уровню потребности в создании новых АБС: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные. *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и различные виды семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Klebsiella* spp., *E. coli*, *Serratia* spp. и *Proteus* spp.), способные вызвать тяжелые и часто смертельные инфекции кровотока и пневмонию, вошли в крайне приоритетную группу бактерий. У этих бактерий сформировалась устойчивость к действию широкого ряда АБС, включая карбапенемы и цефалоспорины третьего поколения – наиболее эффективные из имеющихся АБС для лечения

бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью. В категорию с высоким и средним уровнем приоритетности были включены бактерии с растущей лекарственной устойчивостью: резистентный к ванкомицину *E. faecium*, устойчивый к метициллину, умеренно чувствительный или устойчивый к ванкомицину *S. aureus*, устойчивый к кларитромицину *Helicobacter pylori*, устойчивый к фторхинолонам *Campylobacter spp.*, устойчивые к фторхинолонам *Salmonellae* и *Neisseria gonorrhoeae*, резистентный к пенициллину *Streptococcus pneumoniae*, устойчивый к ампициллину *Haemophilus influenzae*, устойчивая к фторхинолонам *Shigella spp.* [7-9]. При неэффективности препаратов выбора приходится использовать антибактериальные препараты второго или третьего ряда, однако они часто оказываются более дорогими, менее безопасными и не всегда доступны. Все это увеличивает прямые и не прямые экономические затраты, а также повышает риск распространения резистентных штаммов микроорганизмов [10, 11]. В связи с вышеизложенным, проблема мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области является важной и определяет актуальность проведенного исследования.

Цель работы – провести ретроспективный анализ динамики распространенности возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, изменения их резистентности к антибактериальным препаратам в период с 2001 по 2020 гг. для последующей разработки схем рациональной антибиотикотерапии подобных заболеваний.

Материал и методы

Проанализированы и обработаны данные результатов бактериологического исследования пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в 2001 году и за период с 2015 по 2020 годы.

Исследование выполнено на базе стоматологического гнойного отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Забор раневого отделяемого из гнойно-некротического очага производили в день поступления пациента до назначения антибактериальной терапии ватным тампоном, который далее помещался в стерильную пробирку. Для обнаружения бактерий семейства *Streptococcaceae* использовали 5% кровяной

Колумбия-агар, *Staphylococcaceae* выделяли на желточно-солевом агаре. Идентификацию и учет микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на автоматизированном биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux». Для определения чувствительности возбудителей к антибиотикам использовали тест-систему фирмы «bioMérieux» (Франция).

Полученные в ходе исследований данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» фирмы StatSoft Inc. (США). Достоверность различий между исследуемыми группами определялась с помощью частотного анализа с применением непараметрического точного критерия Фишера и/или метода по критерию хи-квадрат с поправкой Йетса. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Проведен анализ результатов бактериологического исследования 1209 пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области одонтогенной этиологии, находившихся на стационарном лечении в стоматологическом гнойном отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2015-2020 гг.

Из общего числа исследуемых нозологий выделены воспалительные заболевания одонтогенной этиологии: острый гнойный одонтогенный периостит челюсти, одонтогенный абсцесс челюстно-лицевой области, острый одонтогенный остеомиелит челюсти, одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области.

Проведен анализ результатов бактериологического исследования 474 пациентов с абсцессом челюстно-лицевой области (рис. 1). При этом было выделено 289 изолятов, в 185 случаях патогенная микрофлора не была выделена. При абсцессах челюстно-лицевой области различной локализации в период 2015-2020 гг. было выделено 33 изолята стрептококков (11,42%), 225 изолятов стафилококков (77,85%), 1 изолят энтерококков (0,35%), 7 изолятов синегнойной палочки (2,42%), 15 изолятов энтеробактерий (5,19%). Грибы рода *Candida* были выделены у 8 пациентов (2,77%).

Стрептококки у пациентов с данной патологией идентифицированы как *Streptococcus spp.* (24,24%), β -гемолитический стрептококк (6,06%), в частности, *S. pyogenes* (3,03%) и *S. porcinus* (3,03%), α -гемолитический стрептококк (69,7%).

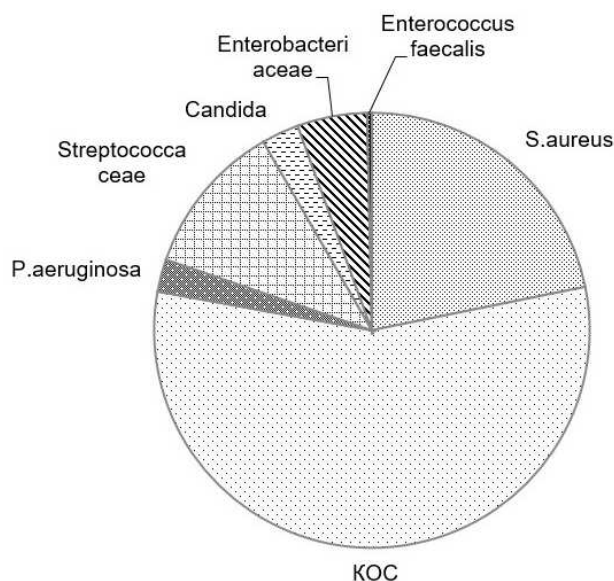


Рисунок 1 – Спектр микробной флоры при абсцессах челюстно-лицевой области.

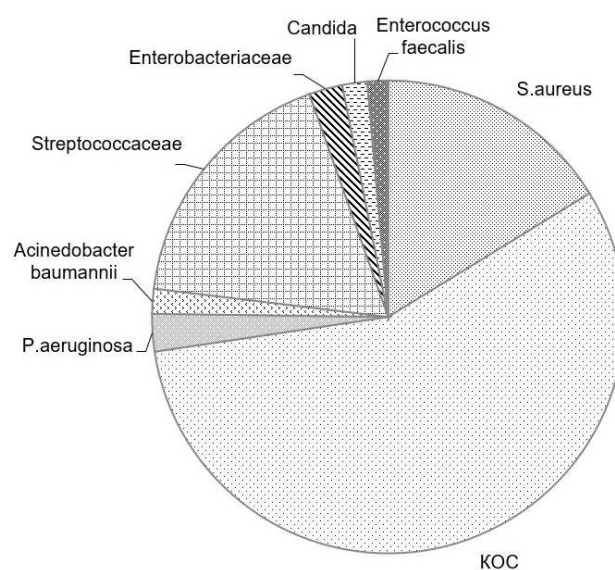


Рисунок 2 – Спектр микробной флоры при одонтогенной флегмоне челюстно-лицевой области.

Кроме того, у одного пациента с изучаемым диагнозом был идентифицирован *Enterococcus faecalis* (0,35%).

Среди стафилококков-возбудителей абсцессов идентифицированы *S. aureus* – 63 изолята (28%), коагулазоотрицательные стафилококки (KOC) – 162 изолята (72%), в частности, *S. epidermidis* (71,1% изолятов) и *S. saprophyticus* (0,9%).

От пациентов с абсцессами челюстно-лицевой области были выделены энтеробактерии – *E. coli* (13,3% выделенных энтеробактерий), *Klebsiella pneumoniae* (73,3%), *Proteus mirabilis* (6,7%), *Citrobacter freundii* (6,7%).

Проведен анализ результатов бактериологического исследования 642 пациентов с диагнозом «одонтогенная флегмона челюстно-лицевой области», при этом был выделен 351 изолят (рис. 2). У пациентов с одонтогенной флегмоной было выделено 62 изолята стрептококков (17,67%), 255 изолятов стафилококков (72,65%), 8 изолятов энтеробактерий (2,3%), 5 изолятов энтерококков (1,42%), 6 изолятов *Acinetobacter baumannii* (1,7%), 9 изолятов *Pseudomonas aeruginosa* (2,56%). У 6 пациентов были выделены грибы рода *Candida* (1,7%).

Стрептококки у пациентов с данной патологией идентифицированы как *Streptococcus spp.* (25,8%, 16 изолятов), β-гемолитический стрептококк (8,1%, 5 изолятов), представленный *S. pyogenes* (4,84%), *S. agalactiae* (1,61%), *S. anginosus* (1,61%), а также α-гемолитический стрептококк (66,1%,

41 изолят), идентифицированный до *S. viridans* (61,3%) и *S. pneumoniae* (4,84%).

Среди стафилококков-возбудителей одонтогенной флегмоны челюстно-лицевой области выделены 57 изолятов *S. aureus* (22,35%) и 198 изолятов KOC (77,65%), которые идентифицированы как *S. epidermidis* (74,11%) и *S. saprophyticus* (3,53%).

Энтеробактерии были представлены *E. coli* (12,5% выделенных энтеробактерий) и *Klebsiella pneumoniae* (87,5%).

Среди энтерококков были идентифицированы 4 изолята *E. faecalis* (80%), 1 изолят *E. faecium* (20%).

За изучаемый период 2015-2020 гг. у 45 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти выделен 31 изолят, в остальных случаях не было выделено представителей патогенной микрофлоры (рис. 3). У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти был выделен 1 изолят стрептококков (3,23%), 22 изолята стафилококков (70,97%), 2 изолята *Klebsiella pneumoniae* (6,45%), 2 изолята *Pseudomonas aeruginosa* (6,45%). У 4 пациентов были выделены грибы рода *Candida* (12,9%).

При этом стрептококк был идентифицирован как α-гемолитический стрептококк в 100% случаев. У пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом челюсти среди возбудителей стафилококков идентифицированы *S. aureus* (36,36%) и KOC (63,64%), представленные *S. epidermidis* (100%).

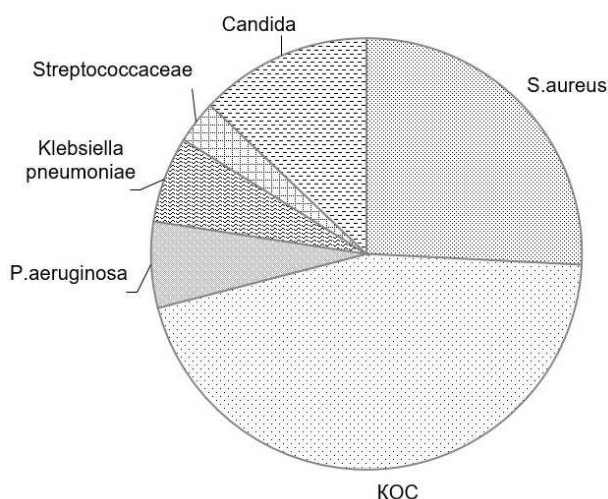


Рисунок 3 – Спектр микробной флоры при остром одонтогенном остеомиелите челюсти.

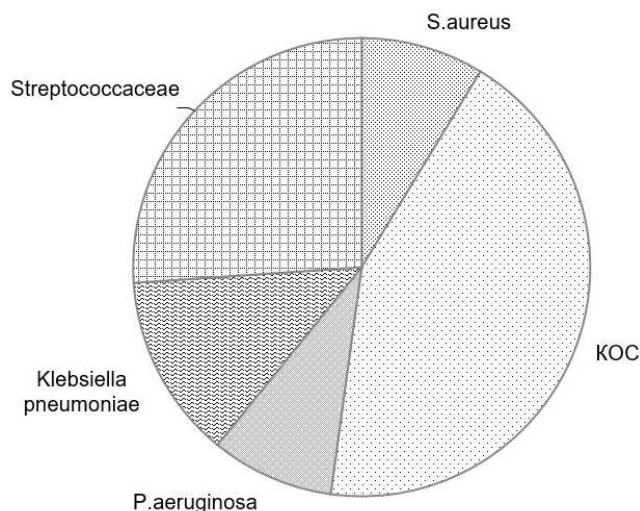


Рисунок 4 – Спектр микробной флоры при остром гнойном одонтогенном периостите челюсти.

У 41 пациента с острым гнойным одонтогенным периоститом челюсти было выделено 23 изолята патогенных микроорганизмов (рис. 4). При этом было выделено 6 изолятов стрептококков (26,09%), 12 изолятов стафилококков (52,17%), 3 изолята *Klebsiella pneumonia* (13,04%), 2 изолята *Pseudomonas aeruginosa* (8,7%). У пациентов с данной патологией стрептококки были идентифицированы как α -гемолитический стрептококк в 83,33% случаев, *Streptococcus spp.* – в 16,67% случаев. Стафилококки были идентифицированы как *S. aureus* (83,33%) и KOC (16,67%),

представленный *S. epidermidis* (100%).

Результаты идентификации возбудителей при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области за 2015-2020 гг. представлены на рисунке 5.

В 2001 году было выделено 43 изолята стафилококков: 10 изолятов (23,3%) *S. aureus*, 33 изолятов (76,7%) KOC, среди которых был идентифицирован *S. epidermidis* (41,9% штаммов).

В 2001 году среди изолятов *Staphylococcus spp.* 8% оказались метициллин-резистентными. Чувствительность к антибактериальным препара-



Рисунок 5 – Результаты идентификации возбудителей при одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области.

ратам на тот момент составляла: к ванкомицину, тейкопланину, тетрациклину, рифампицину – 100%, к гентамицину, клиндамицину – 87%, к эритромицину – 73%, к котримоксазолу – 55%.

За период 2015-2016 гг. было выявлено 10,1% метициллин-резистентных изолятов *S. aureus*.

При этом изоляты золотистого стафилококка, выделенного от пациентов с инфекционно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области, оказались наиболее чувствительными к ванкомицину, линезолиду, левофлоксацину (100%), амикацину (97,2%), гентамицину (95%), ципрофлоксацину, офлоксацину (94,4%), клиндамицину (93,5%); отмечался меньший уровень чувствительности к цефуроксиму (89,6%), цефазолину (88,6%), что согласуется с данными по метициллин-резистентности. Наименьшая чувствительность выявлена к эритромицину (50%).

За период 2017-2018 гг. 7,8% изолятов стафилококков оказались метициллин-резистентными. Выявлена наибольшая чувствительность *S. aureus* к следующим антибактериальным препаратам: линезолиду, ванкомицину, гентамицину (100%), амикацину (97,8%), офлоксацину (93,55%), клиндамицину (93,4%), цефазолину (92,3%), цефуроксиму (92%). Менее чувствительными золотистые стафилококки оказались к цефтриаксону (91,8%) и левофлоксацину (80%).

В 2019-2020 гг. изоляты золотистого ста-

филококка в 6,7% случаев оказались метициллин-резистентными. Изоляты *S. aureus* оказались наиболее чувствительными к линезолиду, ванкомицину, гентамицину (100%), амикацину (96,9%), цефокситину, ципрофлоксацину (93,3%), офлоксацину (92,9%), левофлоксацину (92,1%). Менее чувствительными изоляты *S. aureus* оказались к цефазолину, цефуроксиму (85,7%), клиндамицину (85,2%). Наименее чувствительными изоляты *S. aureus* были к эритромицину (64,58%), что продемонстрировано на рисунке 6.

За период 2015-2016 гг. выявлено 16,5% метициллин-резистентных изолятов КОС (MRCoNS). Для периода 2015-2016 гг. было установлено, что наибольшую чувствительность КОС продемонстрировали к ванкомицину, тобрамицину, тейкопланину (100%), амикацину (98,4%), клиндамицину (97,6%), офлоксацину (93,3%). Менее чувствительными выделенные изоляты оказались к ципрофлоксацину (83,4%), цефазолину (83,0%) цефуроксиму (80,6%). Наименьшая чувствительность КОС определена в отношении левофлоксацина (66,7%).

В 2017-2018 гг. изоляты эпидермального стафилококка в 24,04% случаев оказывались метициллин-резистентными. За период 2017-2018 гг. наибольшая чувствительность КОС определена к ванкомицину, линезолиду (100%), амикацину (99,5%), клиндамицину (91,8%), офлоксацину (87,5%), ципрофлоксацину (85,8%), цефуроксиму

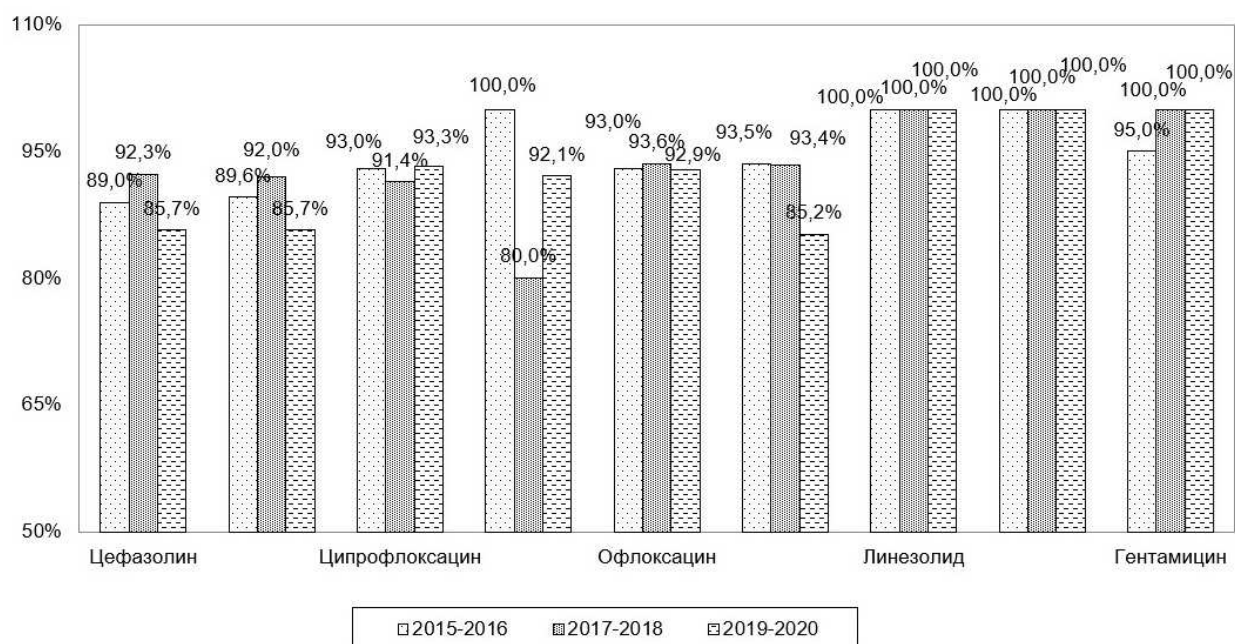


Рисунок 6 – Чувствительность к антибиотикам изолятов *S. aureus*.

(75,8%), цефазолину (75,4%). Наименьшая чувствительность была выявлена к левофлоксацину (50%).

В 2019-2020 гг. изоляты эпидермального стафилококка в 25,6% случаев оказались метициллин-резистентными. За период 2019-2020 гг. выявлена их наибольшая чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тобрамицину, тейкопланину (100%), гентамицину (98,8%), ципрофлоксацину (74,4%). Изоляты КОС оказались менее чувствительны к офлоксацину (74,3%), левофлоксацину (74,0%), клиндамицину (73,7%). Наименее чувствительными выделенные изоляты оказались к амикацину (58,5%), цефуросиму, цефазолину (55,3%), эритромицину (46,03%), что представлено на рисунке 7.

В 2001 году было получено 11 клинических изолятов *Streptococcus spp.*, среди которых β -гемолитический стрептококк был идентифицирован у 17,7% пациентов, α -гемолитический стрептококк был выделен в 16,79% случаев.

Чувствительность α -гемолитического стрептококка и β -гемолитического стрептококка к антибиотикам в 2001 году составила: к ванкомицину, цефотаксиму, рифампицину – 100%, к котримоксазолу и нитрофурантоину – 62%, к бензилпенициллину – 60%, к эритромицину – 50%, к тетрациклину – 25%.

Стрептококки в 2015-2016 гг. продемонстрировали наибольшую чувствительность к следующим антибиотикам: ванкомицину, линезолиду, эритромицину, цефтриаксону (100%), цефотаксиму, левофлоксацину (94,6%), клиндамицину (94,4%). Наименьшая чувствительность была выявлена к азитромицину (89,5%).

За период 2017-2018 гг. наибольшая чувствительность стрептококков определена к ванкомицину, левофлоксацину, офлоксацину, цефотаксиму (100%). Менее чувствительными выделенные изоляты оказались к цефтриаксону, клиндамицину, азитромицину (92,3%).

В 2019-2020 гг. выявлен следующий уровень чувствительности стрептококков к антибактериальным препаратам: ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, левофлоксацину, ампициллину (100%), цефепиму (96,7%), пенициллину G (96,4%), цефуросиму (93,3%), азитромицину, цефотаксиму, клиндамицину (90%). Наибольшая чувствительность выявлена к эритромицину (66,7%).

В 2019-2020 гг. наибольший уровень чувствительности неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ) выявлен к ванкомицину (100%), эртапенему (90,9%), цефуросиму (83,3%), меропенему (79%). Менее чувстви-

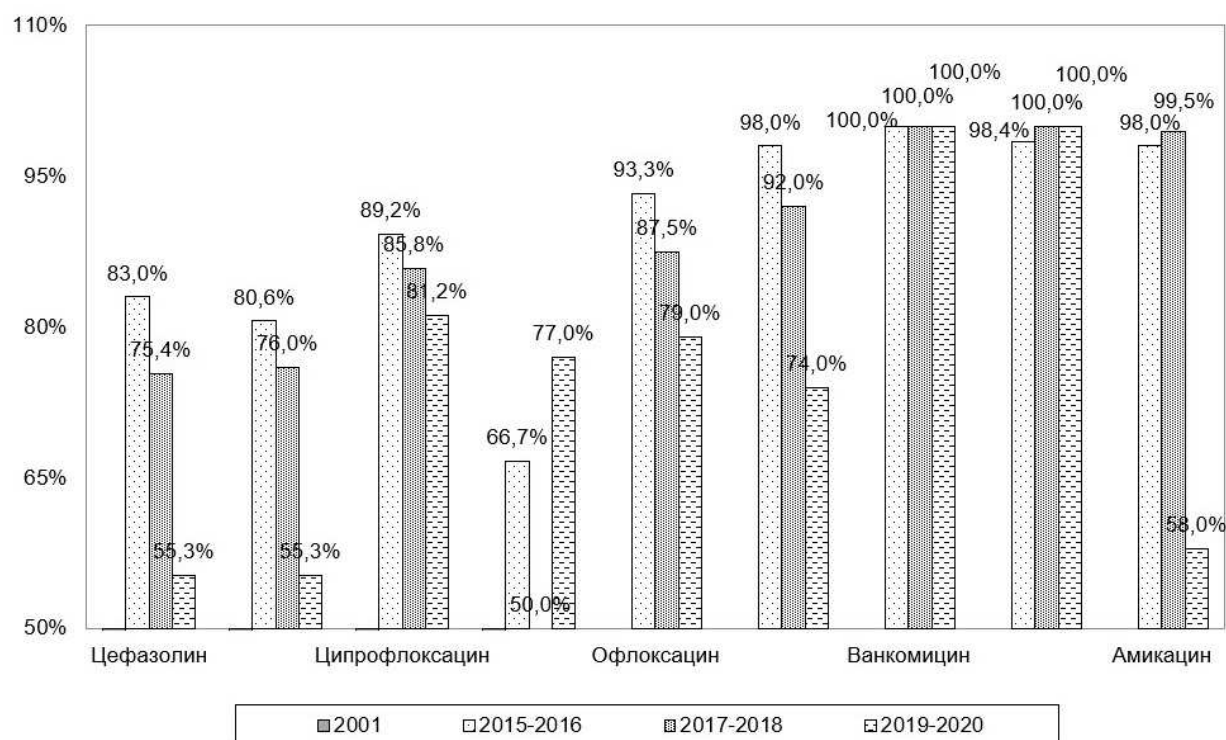


Рисунок 7 – Чувствительность к антибиотикам изолятов *S. epidermidis*.

ными выделенные изоляты оказались к амоксициллину/клавуналовой кислоте (76,5%), цефепиму, левофлоксацину (73,7%), цефотаксиму (72,2%). Наименьшая чувствительность выявлена к ципрофлоксацину (68,4%), офлоксацину (66,7%), что продемонстрировано на рисунке 8.

Обсуждение

При анализе современной литературы было установлено, что при одонтогенных воспалительных заболеваниях, в том числе при абсцессах, выделяются *Staphylococcus spp.* (15,3%), *Streptococcus spp.* (5,7%) и облигатные анаэробные бактерии (79,0%) [7, 8], т.е. основные возбудители – анаэробы, что отличается от результатов, полученных нами. Данное различие обусловлено тем, что при проведении бактериологического исследования на базе УЗ «ВОКБ» не применялись тест-системы для определения анаэробов, т.к. проводился рутинный бактериологический анализ.

Выявлены значимые отличия структуры бактериальной флоры при развитии абсцессов челюстно-лицевой области и другой локализации. Так, ведущую роль в процессе развития абсцессов в области головы и шеи играют КОС

и *S. saprophyticus*, тогда как для других анатомических областей характерна инвазия золотистого стафилококка. Это может быть связано с преимущественной одонтогенной этиологией абсцессов челюстно-лицевой области.

Согласно литературным данным, более чем в 50% случаев у пациентов с флегмонами лица и шеи возбудителями являются анаэробные бактерии (*Veillonella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*). В 24,1% выделяются *Staphylococcus*, в 19,2% – *Streptococcus spp.* [3]. При гнилостно-некротической флегмоне лица и шеи выделенная микрофлора в большинстве случаев представлена полимикробной и включает *F. nucleatum*, *Streptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Actinomyces spp.* У пациентов с тяжелым течением флегмоны челюстно-лицевой области идентифицируют грамотрицательные бактерии и *S. aureus* [7-9]. При сравнении литературных данных с полученными нами результатами очевидно, что доля стрептококковой инфекции у пациентов с данной патологией в рамках исследования близка к литературным значениям, однако основными возбудителями являлись стафилококки, а не анаэробные бактерии.

В литературе описано, что основными воз-

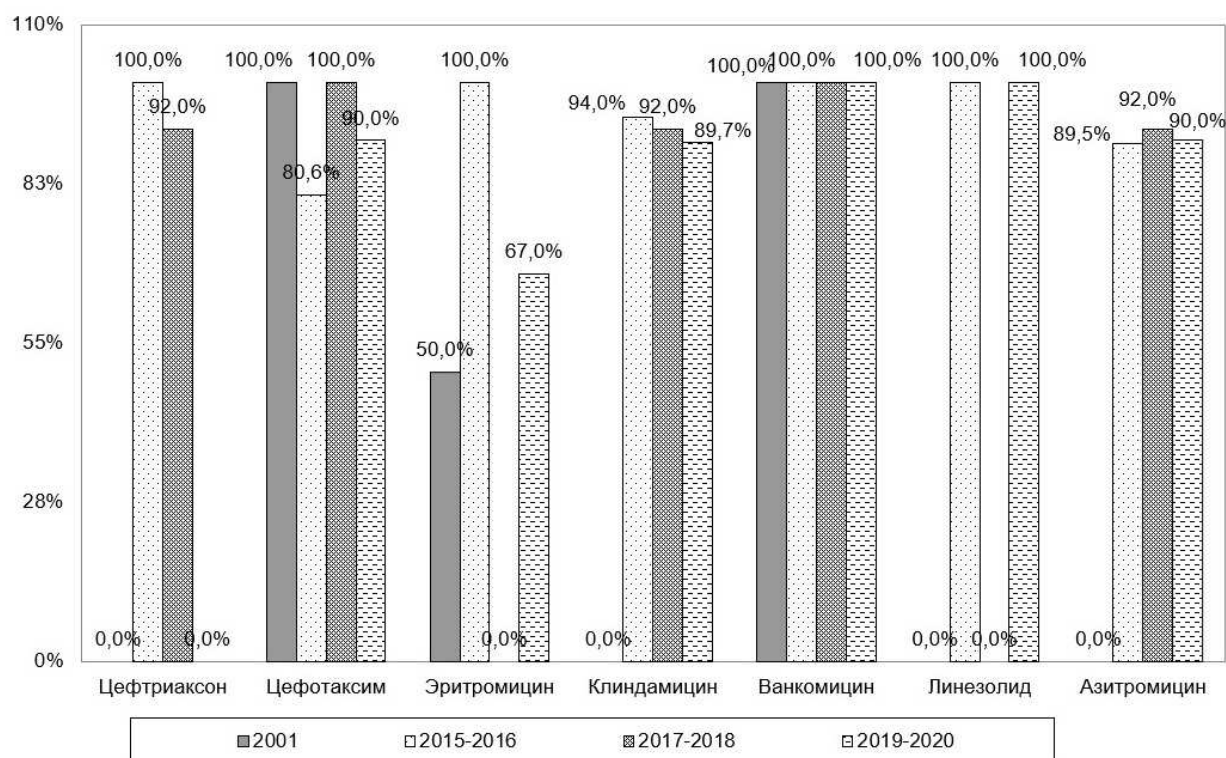


Рисунок 8 – Чувствительность к антибиотикам изолятов *Streptococcus spp.*

будителями острого одонтогенного остеомиелита являются *S. aureus* (20%) и *Streptococcus spp.* (45,1%), в 25,1% случаев – анаэробная микрофлора (*Peptococcus niger*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) [5]. При неodontогенном остеомиелите основные возбудители идентифицированы как метициллин-чувствительные стафилококки (MSSA) – 53,1%, КОС – 12,9%, MRSA – 2,1% и *P. aeruginosa* – 4,5% [8, 9]. Эти данные несколько отличаются от результатов нашего исследования в сторону снижения роли стрептококковой инфекции, которая в нашем исследовании являлась ведущей. При этом развитие одонтогенного периостита было обусловлено *Streptococcus spp.* в 30% случаев, *Prevotella spp.* – также в 30%, *Bacteroides spp.* – в 18%, другие анаэробами – в 22% [7, 10]. Следовательно, полученные нами результаты идентификации возбудителей одонтогенного периостита согласуются с данными современной литературы.

Было установлено статистически значимое различие ($p < 0,00001$) между показателями частоты встречаемости MRSA в стоматологическом гнойном отделении (MRSA=10,1%), отделении гнойной хирургии (MRSA=35,1%), реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО), где MRSA=84,2% в 2015 году. В 2019-2020 гг. частота выявления MRSA у пациентов с исследуемыми диагнозами статистически значимо ниже, чем в отделении гнойной хирургии (MRSA=39,2%, $p < 0,00001$) и в реанимационно-анестезиологическом отделении (MRSA=65,3%, $p < 0,00001$).

За период 2015-2016 гг. выявленное количество MRCoNS в стоматологическом гнойном отделении статистически значимо ниже ($p < 0,00001$), чем в реанимационно-анестезиологическом отделении (MRCoNS=76,9%), в 2020 г. также выявлены статистически значимые различия показателя выявляемости MRCoNS в данных отделениях ($p < 0,00001$).

Такие различия объясняются более короткими сроками лечения пациентов стоматологического профиля, а также более системным течением заболевания.

При сравнении чувствительности выделенных изолятов *S. aureus* к антибиотикам в динамике выявлено, что чувствительность к цефалоспорином II и III поколения статистически значимо не изменилась за период наблюдения ($p > 0,05$), к цефтриаксону – увеличилась до 91,84% ($p > 0,05$), что также не является статистически значимым различием, к фторхинолонам (ципрофлоксацин,

офлоксацин) не изменилась ($p > 0,05$), к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин) к 2018 году уменьшилась на 20% ($p = 0,01$), а к 2020 году – статистически значимо ($p = 0,02$) увеличилась до 92,1%; чувствительность клинических изолятов к линкозамидам (клиндомицин) с 2001 года по 2020 год статистически значимо не изменилась ($p > 0,05$), чувствительность к эритромицину снизилась к 2020 году на 14,9% ($p = 0,02$). Чувствительность изученных клинических изолятов патогенных микроорганизмов к амикацину практически не изменилась ($p > 0,05$), при этом чувствительность к гентамицину увеличилась за 19 лет на 17% ($p = 0,001$). Чувствительность к ванкомицину и линезолиду в динамике не изменилась ($p > 0,05$) и остается равной 100%.

Согласно литературным данным, *S. aureus* демонстрирует максимальную чувствительность к линезолиду, ванкомицину (100%), клиндамицину (96,3%), левофлоксацину (91%), ципрофлоксацину (81%), эритромицину (70,1%). Наименее чувствителен *S. aureus* к пенициллину (27%) [7, 9, 10].

При сравнении чувствительности выделенных изолятов *S. epidermidis* к антибактериальным препаратам по периодам было установлено, что чувствительность к цефалоспорином II и III поколения снизилась до 55,3% ($p = 0,001$, $p = 0,0001$ соответственно), к фторхинолонам (ципрофлоксацин, офлоксацин) снизилась на 8,1% ($p > 0,05$) и 14,1% ($p = 0,004$) соответственно; чувствительность к респираторным фторхинолонам (левофлоксацин) статистически значимо не изменилась ($p > 0,05$), чувствительность к линкозамидам (клиндомицин) статистически значимо уменьшилась ($p = 0,016$), чувствительность к аминогликозидам (гентамицин) к 2020 году статистически значимо увеличилась ($p = 0,0009$). Изученные клинические изоляты стали значимо менее чувствительны к амикацину (на 39,8%, $p < 0,00001$). Чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тобрамицину, тейкопланину в динамике не изменилась и остается равной 100% ($p > 0,05$).

По данным литературы, изоляты *S. epidermidis*, выделенные у пациентов с одонтогенной инфекцией, наиболее чувствительны к следующему ряду антибиотиков: линезолид, ванкомицин, левофлоксацин (91%), ципрофлоксацин (79%), клиндамицин (77%), эритромицин (70%), наименее чувствительны к цефазолину (58%) [8, 9, 11], что хорошо согласуется с результатами наших исследований и указывает на их объективность.

При сравнении чувствительности к антибиотикам *Streptococcus spp.* была выявлена тенденция к уменьшению чувствительности выделенных изолятов к цефалоспорином III поколения: чувствительность к цефтриаксону и цефотаксиму за изучаемый период статистически значимо уменьшилась ($p=0,0034$ и $p=0,0008$ соответственно). Чувствительность к цефалоспорином II и IV поколений выше таковой к цефалоспорином III поколения. Чувствительность к эритромицину с 2001 года к 2020 году увеличилась на 16,7% ($p=0,01$). Чувствительность к антибиотикам группы респираторных фторхинолонов (левофлоксацин) статистически значимо увеличилась ($p=0,03$). Чувствительность к ванкомицину и линезолиду не изменилась ($p>0,05$).

Согласно литературным данным, *Streptococcus spp.* наиболее чувствительны к ванкомицину, линезолиду, ципрофлоксацину (100%), пенициллину (98,1%), цефазолину (97,9%), эритромицину (71,1%). Наименее чувствительны *Streptococcus spp.* к клиндамицину (68%) [7, 8, 11].

Все вышеперечисленное указывает на то, что полученные нами результаты оценки чувствительности типичных возбудителей одонтогенных инфекций к антибактериальным препаратам соответствуют мировым тенденциям.

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ основных возбудителей одонтогенных инфекций и их чувствительности к антибактериальным препаратам позволяет сделать следующие выводы:

1. Количество MRSA, выявляемых в стоматологическом гнойном отделении, статистически значимо отличается от такового в отделениях гнойной хирургии и РАО, что связано с менее продолжительными сроками лечения пациентов с изучаемыми нозологиями.

2. Чувствительность изолятов *S. aureus* и *S. epidermidis* к фторхинолонам и линкозамидам имеет тенденцию к снижению, хоть и остаётся достаточно высокой. Чувствительность стафилококков к ванкомицину и линезолиду в рамках изучаемого периода остается неизменной.

3. За изучаемый период наблюдался значимый сдвиг количества выявляемых MRCoNS в сторону увеличения (с 8% до 25,6%), что мо-

жет указывать на снижение эффективности β -лактамов антибиотиков в качестве препаратов выбора для стартовой эмпирической антибиотикотерапии.

4. Среди стрептококков-возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области за изучаемый период доминирует α -гемолитический стрептококк, который сохраняет высокую чувствительность к ванкомицину, линезолиду, тейкопланину, цефалоспорином всех поколений, фторхинолонам.

Литература

1. Омарова, С. М. Особенности структуры антимикробной терапии в отделении ЧЛХ многопрофильного стационара лицевой хирургии / С. М. Омарова, С. Ф. Алиева, А. С. Османов // Междунар. науч.-исслед. журн. – 2017. – № 2, ч. 2. – С. 30–33.
2. Хирургическая стоматология : учебник / под общ. ред. В. В. Афанасьева. – 3-е изд., перераб. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 400 с.
3. Особенности гнойно-септической инфекции у пациентов с патологиями челюстно-лицевой области / Е. А. Степанов [и др.] // Изв. ВУЗов. Поволж. регион. Мед. науки. – 2019. – № 2. – С. 50–61.
4. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 // World Health Organization. – Geneva, 2014. – 257 p.
5. Микробиологическая характеристика объектов внутрибольничной среды хирургических отделений стоматологического профиля / С. М. Омарова [и др.] // Мед. альм. – 2016. – № 3. – С. 166.
6. Antibiotic resistance genes: A threat to antimicrobial therapy / D. Vek [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 79, N 1. – P. 20.
7. К вопросу антибиотикорезистентности этиологических агентов гнойно-воспалительных заболеваний у пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии многопрофильного стационара / Н. Н. Митрофанова [и др.] // Изв. ВУЗов. Поволж. регион. Мед. науки. – 2017. – № 3. – С. 49–56.
8. Флейшер, Г. М. Лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Г. М. Флейшер // Academy. – 2017. – № 5. – С. 105–109.
9. Ярец, Ю. И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы / Ю. И. Ярец // Здоровоохранение. – 2016. – № 7. – С. 39–50.
10. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации. 2016 год / С. В. Яковлев [и др.] // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2017. – № 1. – С. 17–25.
11. Кабанова, А. А. Резистентность к антибиотикам основных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, выявленная в стационарах областных центров Республики Беларусь / А. А. Кабанова // Журн. ГрГМУ. – 2017. – № 2. – С. 186–191.

Поступила 15.09.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Omarova SM, Alieva SF, Osmanov AS. Peculiarities of the structure of antimicrobial therapy in the Department of ChLH of a multidisciplinary hospital for facial surgery. *Mezhdunar Nauch-issled Zhurn.* 2017;(2 Ch 2):30-3. (In Russ.)
2. Afanasev VV, red. Surgical Dentistry: uchebnik. 3-e izd, pererab. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2016. 400 p. (In Russ.)
3. Stepanov EA, Mitrofanova NN, Stepanov DA, Melnikova VV. Peculiarities of purulent-septic infection in patients with maxillofacial pathology. *Izv VUZov Povolzh Region Med Nauki.* 2019;(2):50-61. (In Russ.)
4. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Geneva; 2014. 257 p.
5. Omarova SM, Alieva SF, Osmanov AS, Medzhidova ASH. Microbiological characterization of the in-hospital environment in dental surgery departments. *Med Al'm.* 2016;(3):166. (In Russ.)
6. Vk D, Srikumar S, Shetty S, Nguyen S, Karunasagar I, Fanning Silent S. Antibiotic resistance genes: A threat to antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis.* 2019;79(1):20. doi: 10.1016/j.ijid.2018.11.063
7. Mitrofanova NN, Lebedev MV, Melnikov VL, Kupriushin AS. On the issue of antibiotic resistance of etiological agents of purulent-inflammatory diseases in patients of the maxillofacial surgery department of a multidisciplinary hospital. *Izv VUZov Povolzh Region Med Nauki.* 2017;(3):49-56. (In Russ.)
8. Fleisher GM. Treatment of odontogenic phlegmon of the maxillofacial region. *Academy.* 2017;(5):105-9. (In Russ.)
9. Iaretc IuI. Chronic Wound Infections: Current Concepts and Diagnostic Approaches. *Zdravookhranenie.* 2016;(7):39-50. (In Russ.)
10. Iakovlev SV, Eliseeva EV, Suvorova MP, Dronov IA, Sidorenko SV, Rafalskii VV, i dr. Strategy and tactics for the rational use of antimicrobials in outpatient practice. *Eurasian Clinical Guidelines.* 2016. Consilium Medicum Pediatría. 2017;(1):17-25. (In Russ.)
11. Kabanova AA. Antibiotic resistance of the main pathogens of infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region detected in the hospitals of the regional centers of the Republic of Belarus. *Zhurn GrGMU.* 2017;(2):186-91. (In Russ.)

Submitted 15.09.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Мовсесян Н.А. – магистр медицинских наук, аспирант кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Жильцов И.В. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой доказательной медицины и клинической диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Кабанова А.А. – д.м.н., доцент, зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
Плотников Ф.В. – к.м.н., доцент, врач-уролог, Лечебно-консультативный центр урологии и андрологии;
Торосян Т.А. – к.м.н., доцент, доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Movsesyan N.A. – Master of Medical Sciences, postgraduate of the Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Zhiltsov I.V. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Evidence-Based Medicine & Clinical Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kabanova A.A. – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Plotnikov P.V. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, urologist, Minsk Center for Urology and Andrology;
Torosyan T.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Maxillofacial Surgery & Operative Dentistry with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. E-mail: narine.movsesyan@list.ru – Мовсесян Наринэ Александровна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pediatric Dentistry & Orthodontics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: narine.movsesyan@list.ru – Narine A. Movsesyan.

ОСОБЕННОСТИ КОММУНИКАТИВНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ СТУДЕНТОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ВГМУ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л., ГАПОВА О.И., СКОРИКОВА Е.А., ПЕТРОВИЧ С.А., КАСЬЯН О.А., МУЖИЧЕНКО В.А.

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

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 110-117.

FEATURES OF COMMUNICATIVE TOLERANCE OF VSMU MEDICAL STUDENTS

TSEKOVSKY A.L., GAPOVA O.I., SKORIKOVA E.A., PETROVICH S.A., KASYAN O.A., MUZHICHENKO V.A.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):110-117.

Резюме.

Цель исследования – изучить коммуникативную толерантность (КТ) студентов лечебного факультета ВГМУ и проанализировать ее гендерные различия и динамические особенности.

Материал и методы. Нами было обследовано 616 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2 курса – 386 человек (117 юношей и 269 девушек); студентов 6 курса – 230 человек (46 юношей и 184 девушки). Изучение коммуникативной толерантности проводилось с помощью методики В.В. Бойко «Диагностика коммуникативной толерантности».

Результаты. У студентов выявлено преобладание среднего уровня показателей шкал и степени толерантности, который рассматривается как оптимальный. Динамика показателей уровней шкал и степени толерантности свидетельствует о снижении качества КТ в процессе обучения в ВГМУ. Выявленные закономерности наиболее характерны для юношей.

Заключение. Выявленные общие, гендерные и динамические особенности КТ студентов 2 и 6 курсов подтверждают необходимость формирования в рамках образовательного процесса коммуникативной компетентности будущих врачей, важной составляющей которой является КТ. Повышение КТ может быть обеспечено за счет качественного освоения студентами-медиками таких дисциплин, как «Биомедицинская этика» (первый курс) и «Профессиональная коммуникация в медицине» (шестой курс).

Ключевые слова: коммуникативная деятельность, коммуникативная толерантность студента-медика.

Abstract.

Objectives. To study the communicative tolerance (CT) of the medical faculty students of VSMU and to analyze its gender differences and dynamic characteristics.

Material and methods. We examined 616 students of the medical faculty. These included the second-year students – 386 persons (117 boys and 269 girls), as well as the sixth-year students – 230 subjects (46 boys and 184 girls). The study of communicative tolerance was carried out using the methodology of V.V. Boyko «Diagnosing communicative tolerance».

Results. The students demonstrated the predominance of the average level of the scale indicators and the degree of tolerance, which is considered to be optimal. The dynamics of the indicators of the levels of the scales and the degree of tolerance indicates a decrease in the quality of CT in the process of studying at VSMU. The identified patterns are most typical for young men.

Conclusions. The revealed general, gender and dynamic features of CT of the second- and the sixth-year students prove the need to form within the framework of the educational process, the communicative competence of future doctors, an important component of which is CT. The increase in CT can be ensured through the qualitative mastering of such academic disciplines as «Biomedical ethics and communication in health care» (the first year of studies) and «Professional communication in medicine» (the sixth year of studies) by medical students.

Key words: communicative activity, communicative tolerance of a medical student.

Коммуникативная деятельность врача (КДВ) является важной составляющей его профессиональной деятельности. Системообразующим компонентом КДВ является личностный компонент. В рамках личностного компонента особое место принадлежит коммуникативной толерантности (КТ).

КТ – «это характеристика отношения личности к людям, показывающая степень переносимости ею неприятных или неприемлемых, по ее мнению, психических состояний, качеств и поступков партнеров по взаимодействию» [1].

Актуальность и значимость данной характеристики для будущих врачей обусловлена современными взглядами на КТ как на системное образование в личности.

Так, Е.Ю. Клепцова включает в свою структурную модель КТ четыре компонента: когнитивный, конативный, эмоционально-волевой и мотивационно-ценностный [2].

Более сложную структуру предлагает В.В. Бойко. Его структурная модель состоит из десяти подструктур: 1) ценностно-ориентационной; 2) интеллектуальной; 3) этической; 4) эстетической; 5) сенсорной; 6) эмоциональной; 7) характерологической; 8) энергодинамической; 9) алгоритмической; 10) функциональной [3].

Важным аспектом проблемы КТ является процесс формирования КТ у будущих специалистов, реализующих себя в системе «человек–человек».

Так, на важность воспитания КТ указывает Н.А. Астахова [4]. По ее мнению, КТ включающая в себя устойчивые, типичные черты, способна развиваться под влиянием окружения, примеров для подражания, в процессе воспитания [4].

По нашему мнению, психосоциальная природа КТ может свидетельствовать о тесной взаимосвязи и взаимообусловленности процесса формирования у студентов-медиков социально-личностных и профессиональных компетенций в рамках образовательного процесса в медицинском университете.

Цель исследования – изучить коммуникативную толерантность студентов лечебного факультета ВГМУ и проанализировать ее гендерные различия и динамические особенности.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 616 студентов лечебного факультета. Из них: студентов 2

курса – 386 человек (117 юношей и 269 девушек); студентов 6 курса – 230 человек (46 юношей и 184 девушки).

Изучение коммуникативной толерантности проводилось с помощью методики В.В. Бойко «Диагностика коммуникативной толерантности» [5].

Выбор студентов 2-го курса лечебного факультета обусловлен не только рядом обстоятельств, отмеченных в нашей более ранней публикации [6], но и тем фактом, что студенты 2 курса уже прошли обучение по дисциплине «Биомедицинская этика и коммуникации в здравоохранении», а студенты 6 курса изучают дисциплину «Профессиональная коммуникация в медицине».

Результаты и обсуждение

В результатах изучения КТ у студентов не было выявлено «полное неприятие окружающих», поэтому данный уровень степени толерантности не был включен в таблицы.

Результаты исследования КТ у студентов 2 курса лечебного факультета отражены в таблице 1.

Прежде всего необходимо выделить наименьшие показатели низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности. Кроме этого, отмечается доминирование высокого уровня КТ по 5 шкале («Стремление переделать, перевоспитать партнеров») и 8 шкале («Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми»). По остальным шкалам отмечается преобладание среднего уровня показателей КТ.

Результаты исследования КТ у юношей 2 курса лечебного факультета отражены в таблице 2.

Как и в общей выборке студентов 2 курса, отмечаются наименьшие показатели низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности. Кроме этого, отмечается доминирование высокого уровня КТ по 5 шкале («Стремление переделать, перевоспитать партнеров») и 8 шкале («Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми»). По остальным шкалам отмечается преобладание среднего уровня показателей КТ.

Результаты исследования КТ у девушек 2 курса лечебного факультета отражены в таблице 3.

Как и у юношей, у девушек отмечаются наименьшие показатели низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности. При этом выявляются наибольшие показатели высо-

Таблица 1 – Коммуникативная толерантность студентов 2 курса лечебного факультета (чел./%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	47	12,2	230	59,6	109	28,2
Шкала 2	22	5,7	213	55,2	151	39,1
Шкала 3	52	13,5	230	59,6	104	26,9
Шкала 4	29	7,5	179	46,4	178	46,1
Шкала 5	43	11,1	141	36,5	202	52,4
Шкала 6	33	8,5	187	48,4	166	43,1
Шкала 7	31	8,0	221	57,3	134	34,7
Шкала 8	11	2,8	119	30,8	256	66,4
Шкала 9	24	6,2	185	47,9	177	45,9
Степень толерантности	20	5,2	236	61,1	130	33,7

Примечание: здесь и в табл. 2-6 – Абс. – абсолютное количество студентов; % – то же в процентах.

Таблица 2 – Коммуникативная толерантность юношей 2 курса лечебного факультета (чел. /%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	15	12,8	72	61,5	30	25,7
Шкала 2	4	3,4	66	56,4	47	40,2
Шкала 3	18	15,4	71	60,7	28	23,9
Шкала 4	11	9,4	55	47,0	51	43,6
Шкала 5	15	12,8	44	37,6	58	49,6
Шкала 6	9	7,7	58	49,6	50	42,7
Шкала 7	9	7,7	69	59,0	39	33,3
Шкала 8	6	5,1	41	35,0	70	59,9
Шкала 9	7	6,0	61	52,1	49	41,9
Степень толерантности	6	5,1	71	60,7	40	34,2

Таблица 3 – Коммуникативная толерантность девушек 2 курса лечебного факультета (чел. /%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	32	11,9	158	58,7	79	29,4
Шкала 2	18	6,7	147	54,6	104	38,7
Шкала 3	34	12,6	159	59,1	76	28,3
Шкала 4	18	6,7	124	46,1	127	47,2
Шкала 5	28	10,4	97	36,0	144	53,6
Шкала 6	24	8,9	129	48,0	116	43,1
Шкала 7	22	8,2	152	56,5	95	35,3
Шкала 8	5	1,9	78	29,0	186	69,1
Шкала 9	17	6,3	124	46,1	128	47,6
Степень толерантности	14	5,2	165	63,3	90	33,5

кого уровня по 4 шкале («Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партне-

ров»), 5 шкале («Стремление переделать, перевоспитать партнеров»), 8 шкале («Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту,

Таблица 4 – Коммуникативная толерантность студентов 6 курса лечебного факультета (чел. /%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	23	10,0	128	55,7	79	34,3
Шкала 2	11	4,8	114	49,6	105	45,6
Шкала 3	28	12,2	147	63,9	55	23,9
Шкала 4	23	10,0	96	41,7	111	48,3
Шкала 5	19	8,3	84	36,5	127	55,2
Шкала 6	31	13,5	103	44,8	96	41,7
Шкала 7	25	10,8	111	48,3	94	40,9
Шкала 8	4	1,8	47	20,4	179	77,8
Шкала 9	17	7,4	103	44,8	110	47,8
Степень толерантности	11	4,8	135	58,7	84	36,5

Таблица 5 – Коммуникативная толерантность юношей 6 курса лечебного факультета (чел. /%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	3	6,5	21	45,7	22	47,8
Шкала 2	1	2,2	26	56,5	19	41,3
Шкала 3	8	17,4	23	50,0	15	32,6
Шкала 4	7	15,2	12	26,1	27	58,7
Шкала 5	5	10,9	18	39,1	23	50,0
Шкала 6	2	4,3	24	52,2	20	43,5
Шкала 7	6	13,0	16	34,8	24	52,2
Шкала 8	1	2,2	7	15,2	38	82,6
Шкала 9	2	4,3	17	37,0	27	58,7
Степень толерантности	3	6,5	22	47,8	21	45,7

Таблица 6 – Коммуникативная толерантность девушек 6 курса лечебного факультета (чел. /%)

Уровни Шкалы	Уровни					
	Низкий		Средний		Высокий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Шкала 1	20	10,9	107	58,1	57	31,0
Шкала 2	10	5,4	88	47,8	86	46,8
Шкала 3	20	10,9	124	67,4	40	21,7
Шкала 4	16	8,6	84	45,7	84	45,7
Шкала 5	14	7,6	66	35,9	104	56,5
Шкала 6	29	15,8	79	42,9	76	41,3
Шкала 7	19	10,3	95	51,6	70	38,1
Шкала 8	3	1,6	40	21,7	141	76,7
Шкала 9	15	8,1	86	46,8	83	45,1
Степень толерантности	8	4,4	113	61,4	63	34,2

создаваемому другими людьми») и 9 шкале («Неумение приспосабливаться к характеру, привычкам и желаниям других»). По остальным шкалам отмечается преобладание среднего уровня пока-

зателей КТ.

Результаты исследования КТ у студентов 6 курса лечебного факультета отражены в таблице 4.

Прежде всего необходимо выделить наи-

меньшие показатели низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности. Кроме этого, отмечается доминирование высокого уровня КТ по 4 шкале («Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров»), 5 шкале («Стремление переделать, перевоспитать партнеров»), 8 шкале («Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми») и 9 шкале («Неумение приспосабливаться к характеру, привычкам и желаниям других»). По остальным шкалам отмечается преобладание среднего уровня показателей КТ.

Результаты исследования КТ у юношей 6 курса лечебного факультета отражены в таблице 5.

Прежде всего следует выделить наименьшие значения низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности. Кроме этого, отмечается доминирование среднего уровня КТ по 2 шкале («Использование себя в качестве эталона при оценке поведения и образа мыслей других людей»), 3 шкале («Категоричность или консерватизм в оценках других людей»), 6 шкале («Стремление подогнать партнера под себя, сделать его «удобным») и степени толерантности. По остальным шкалам отмечается преобладание высокого уровня показателей КТ.

Результаты исследования КТ у девушек 6 курса лечебного факультета отражены в таблице 6.

Как и у юношей, у девушек отмечаются наименьшие значения низкого уровня по всем 9 шкалам, включая степень толерантности.

При этом выявляются одинаковые значения среднего и высокого уровня по 4 шкале («Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров»). Кроме этого, отмечаются наибольшие показатели высокого уровня по 5 шкале («Стремление переделать, перевоспитать партнеров»), 8 шкале («Нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми») и 9 шкале («Неумение приспосабливаться к характеру, привычкам и желаниям других»). По остальным шкалам отмечается преобладание среднего уровня показателей КТ.

При обсуждении полученных результатов мы руководствуемся рядом положений.

Во-первых, «уровень толерантности личности сказывается на ее энергетическом обмене с окружающими: высокая толерантность способствует сдерживанию негативных разрядок, тогда как низкая сопряжена с беспрепятственным вы-

ходом негативной энергии вовне» [1].

Во-вторых, «чем больше баллов по конкретному признаку, тем менее выражена терпимость к людям в данном аспекте отношений с ними. Напротив, чем меньше оценки по тому или иному поведенческому признаку, тем выше уровень общей коммуникативной толерантности по данному аспекту отношений с партнерами» [5].

В-третьих, важным аспектом исследования КТ студентов являются ее динамические изменения в процессе обучения. Наличие положительной динамики (снижение уровня показателей шкал и повышение степени толерантности) может свидетельствовать о позитивном влиянии образовательного процесса на формирование коммуникативной компетентности будущего врача.

В-четвертых, оптимальный характер КТ, с нашей точки зрения, соответствует среднему уровню показателей шкал и степени толерантности.

В-пятых, степень толерантности необходимо рассматривать как интегративный показатель КТ.

Анализ КТ студентов 2 курса указывает на сложности в коммуникации с другим человеком за счет стремления переделать и перевоспитать его, что является сложной задачей и почти всегда вызывает сопротивление со стороны собеседника. Вместе с этим аспектом отношения снижает качество коммуникации также «нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми»: игнорируются жалобы, недомогания, капризы нуждающихся в помощи, а также не используется в общении с ними соучастие и сопереживание.

Показатели уровней КТ юношей 2 курса имеют похожую тенденцию с показателями уровня КТ общей выборки студентов 2 курса.

У девушек 2 курса, в сравнении с юношами, отмечается преобладание высокого уровня КТ не по двум, а по четырем шкалам. Кроме «стремления переделать и перевоспитать собеседника», а также «проявления нетерпимости к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми», отмечается «неумение скрывать или сглаживать неприятные собственные чувства при общении с некоммуникабельным партнером», а также низкая приспособляемость к личностным особенностям собеседника.

Данные особенности КТ девушек, которые можно рассматривать как проявления маскулинности в отношениях с другими людьми, находят свое подтверждение в нашем более раннем исследовании.

довании [7]. В нем было выявлено, что «доминирование у юношей аналитического, а у девушек реалистического стилей мышления указывает на «маскулинный» характер мыслительной деятельности студентов» [7].

Несмотря на выявленные гендерные особенности показателей уровня КТ, у девушек отмечается более высокие показатели среднего уровня степени толерантности, что свидетельствует о «гибкости» коммуникативных навыков, о способности к оптимизации коммуникативного процесса с учетом «текста», «контекста» и «подтекста» коммуникативной ситуации. Данный вывод также нашел свое подтверждение в одном из выводов нашего более раннего исследования: «...Представленность всех сочетаний уровней мотивов у девушек может указывать на более широкий спектр мотивационных ресурсов, способных обеспечить студенткам более гибкий характер поведения в различных жизненных ситуациях» [8].

Анализ КТ студентов 6 курса указывает на сложность в их общении с конфликтогенными собеседниками, на стремление доминировать в коммуникации, на затруднения в адаптации к индивидуально-психологическим особенностям партнера по общению.

Гендерный анализ свидетельствует о более низком качестве КТ у юношей, о чем свидетельствует не только преобладание высокого уровня показателей шкал (шесть шкал против двух), но и количественное выражение среднего уровня степени толерантности (47,8% против 61,4%), указывающего на оптимальный характер КТ. Сравнительный анализ показателей КТ студентов 2 и 6 курсов указывает на преобладание у студентов 6 курса высокого уровня КТ не по двум, а по четырем шкалам. Кроме выше перечисленных особенностей, свойственных студентам 2 курса, у шестикурсников отмечается высокий уровень показателей по 4 шкале («Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров») и 9 шкале («Неумение приспосабливаться к характеру, привычкам и желаниям других»). В результате у студентов 6 курса выявляются более низкие показатели низкого (4,8% против 5,2%) и среднего уровня степени толерантности (58,7% против 61,1%). Данная закономерность свидетельствует о снижении качества КТ в процессе обучения в ВГМУ. Динамическое снижение КТ в общей выборке обусловлено, главным образом, значительным снижением среднего уровня КТ

у юношей: 60,7% против 47,8%. У девушек эта тенденция менее выражена: 63,3% против 61,4%.

В нашем более раннем исследовании мы выявили подобную закономерность при сравнении уровней общей гармоничности коммуникативных ориентаций [6].

По-нашему мнению, снижение качества ряда маркеров коммуникативного процесса (КТ, коммуникативные ориентации в общении) может быть обусловлено концентрацией внимания образовательного процесса на специфичности будущей лечебно-диагностической деятельности студентов-медиков: постановке диагноза и лечении пациентов. Подобный нозоцентрический подход к пациенту как носителю болезни способствует переключению внимания студента с пациента на симптомы болезни, что затрудняет в будущем его коммуникацию с самим пациентом.

Выявленные общие и гендерные особенности КТ свидетельствуют о важности формирования в рамках образовательного процесса коммуникативной компетентности будущих врачей, важной составляющей которой является КТ. Введение в Учебный план подготовки таких дисциплин, как «Биомедицинская этика и коммуникации в здравоохранении (первый курс)» и «Профессиональная коммуникация в медицине» (шестой курс), предусматривает не только усвоение студентами-медиками определенных знаний в области коммуникации, но и формирование на их основе устойчивых коммуникативных умений и навыков.

Заключение

На основании проведенного исследования можно сделать ряд выводов.

1. Анализ КТ студентов 2 курса указывает на сложности в коммуникации с другим человеком за счет стремления переделать и перевоспитать его, что является сложной задачей и почти всегда вызывает сопротивление со стороны собеседника. Вместе с этим аспектом отношения снижает качество коммуникации также «нетерпимость к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми»: игнорируются жалобы, недомогания, капризы нуждающихся в помощи, а также не используется в общении с ними соучастие и сопереживание.

2. У девушек 2 курса, в сравнении с юношами, отмечается преобладание высокого уровня КТ не по двум, а по четырем шкалам. Кроме

стремления переделать и перевоспитать собеседника, а также проявления «нетерпимости к физическому или психическому дискомфорту, создаваемому другими людьми», отмечается «неумение скрывать или сглаживать неприятные собственные чувства при общении с некоммуникабельным партнером», а также низкая приспособляемость к личностным особенностям собеседника. Несмотря на выявленные гендерные особенности показателей уровня КТ, у девушек отмечаются более высокие показатели среднего уровня степени толерантности, что свидетельствует о «гибкости» коммуникативных навыков, о способности к оптимизации коммуникативного процесса с учетом «текста», «контекста» и «подтекста» коммуникативной ситуации.

3. Анализ КТ студентов 6 курса указывает на сложность в их общении с конфликтогенными собеседниками, на стремление доминировать в коммуникации, на затруднения в адаптации к индивидуально-психологическим особенностям партнера по общению.

4. Гендерный анализ КТ студентов 6 курса свидетельствует о более низком качестве КТ у юношей, о чем свидетельствует не только преобладание высокого уровня показателей шкал (шесть шкал против двух), но и количественное выражение среднего уровня степени толерантности (47,8% у юношей против 61,4% у девушек), указывающее на оптимальный характер КТ.

5. Сравнительный анализ показателей КТ студентов 2 и 6 курсов указывает на преобладание у студентов 6 курса высокого уровня КТ не по двум, а по четырем шкалам. Кроме особенностей, свойственных студентам 2 курса, у шестикурсников отмечается высокий уровень показателей по 4 шкале («Неумение скрывать или сглаживать неприятные чувства при столкновении с некоммуникабельными качествами партнеров») и 9 шкале («Неумение приспособляться к характеру, привычкам и желаниям других»).

В результате у студентов 6 курса выявляются более низкие показатели низкого (4,8% против 5,2%) и среднего уровня степени толерантности (58,7% против 61,1%). Данная закономерность свидетельствует о снижении качества КТ в процессе обучения в ВГМУ.

6. Динамическое снижение КТ в общей выборке обусловлено, главным образом, значительным снижением среднего уровня КТ у юношей: 60,7% против 47,8%. У девушек эта тенденция менее выражена: 63,3% против 61,4%.

7. Снижение качества КТ может быть обусловлено концентрацией внимания образовательного процесса на специфичности будущей лечебно-диагностической деятельности студентов-медиков: постановке диагноза и лечении пациентов. Подобный нозоцентрический подход к пациенту как носителю болезни способствует переключению внимания студента с пациента на симптомы болезни, что затрудняет в будущем его коммуникацию с самим пациентом.

8. Выявленные общие, гендерные и динамические особенности КТ студентов 2 и 6 курсов подтверждают необходимость формирования в рамках образовательного процесса коммуникативной компетентности будущих врачей, важной составляющей которой является КТ.

9. Повышение КТ может быть обеспечено за счет качественного освоения студентами-медиками таких дисциплин, как «Биомедицинская этика» (1 курс) и «Профессиональная коммуникация в медицине» (6 курс).

Литература

1. Бойко, В. В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других / В. В. Бойко. – Москва : Информ.-издат. дом «ФилинЪ», 1996. – 472 с.
2. Клепцова, Е. Ю. Психология и педагогика толерантности : учеб. пособие для слушателей системы доп. проф. пед. образования / Е. Ю. Клепцова. – Москва : Акад. проект, 2004. – 176 с.
3. Бойко, В. В. Коммуникативная толерантность : метод. пособие / В. В. Бойко. – Санкт-Петербург : СПбМАПО, 1998. – 23 с.
4. Астахова, Н. А. Проблема воспитания толерантности в системе образовательных учреждений / Н. А. Астахова // Толерантное сознание и формирование толерантных отношений: теория и практика : сб. науч.-метод. ст. / ред. С. Н. Бондырева. – Москва : МПСУ, 2003. – С. 74–83.
5. Фетискин, Н. П. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп : учеб. пособие / Н. П. Фетискин, В. В. Козлов, Г. М. Мануйлов. – Москва : Изд-во Ин-та Психотерапии, 2018. – 720 с.
6. Потребностно-мотивационная составляющая коммуникативной деятельности студентов лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 104–112.
7. Компетентность личности как структурный компонент конкурентоспособности студента лечебного факультета ВГМУ / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 96–104.
8. Акмеологическая направленность личности студента ВГМУ как компонент его конкурентоспособности / А. Л. Церковский [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 131–137.

Поступила 29.10.2021 г.

Принята в печать 10.12.2021 г.

References

1. Boiko VV. The Energy of Emotions in Communication: A Look at Myself and Others. Mosvov, RB: In-form-izdat dom «Filin»; 1996. 472 p. (In Russ.)
2. Kleptcova EYu. Psychology and Pedagogy of Tolerance: ucheb posobie dlja slushatelej sistemy dop prof ped obrazovanija. Moskva, RF: Akad proekt; 2004. 176 p. (In Russ.)
3. Boiko VV. Communicative tolerance: metod posobie. Saint Petersburg, RB: SPbMAPO; 1998. 23 p. (In Russ.)
4. Astashova NA. The problem of tolerance education in the system of educational institutions. V: Bondyreva SN, red. Tolerantnoe soznanie i formirovanie tolerantnyh ot-noshenij: teorija i praktika: sb nauch-metod st. Moscow, RF: MPSU; 2003. P. 74-83. (In Russ.)
5. Fetiskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. Socio-psychological diagnostics of personality and small group development: ucheb posobie. Moscow, RF: Izd-vo In-ta Psihoterapii; 2018. 720 p. (In Russ.)
6. Tserkovskii AL, Gapova OI, Skorikova EA, Petrovich SA, Kasianov OA, Muzhichenko VA. Needs-motivational component of the communicative activity of students of the Medical Faculty of the All-Russian State Medical University. Vestn VGMU. 2021;20(3):104-12. (In Russ.)
7. Tserkovskii AL, Blednov AV, Gapova OI, Petrovich SA, Kasian OA, Vozmitel II, Skorikova EA. Personal competence as a structural component of competitiveness of a medical student at the Faculty of Medicine of the Higher Medical School. Vestn VGMU. 2018;17(4):96-104. (In Russ.)
8. Tserkovskii AL, Blednov AV, Gapova OI, Petrovich SA, Kasian OA, Vozmitel II, Skorikova EA. Acmeological orientation of the student's personality as a component of his competitiveness. Vestn VGMU. 2017;16(6):131-7. (In Russ.)

Submitted 29.10.2021

Accepted 10.12.2021

Сведения об авторах:

Церковский А.Л. – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Гапова О.И. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Скорикова Е.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Петрович С.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Касьян О.А. – старший преподаватель кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 Мужиченко В.А. – к.м.н., доцент кафедры психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

Tserkovsky A.L. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Gapova O.I. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Skorikova E.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Petrovich S.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Kasyan O.A. – senior lecturer of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
Muzhichenko V.A. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра психологии и педагогики с курсом ФПК и ПК.
 E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Церковский Александр Леонидович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Psychology and Pedagogics with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining. E-mail: Tserkovsky.vsmu@gmail.com – Alexander L. Tserkovsky.

СИНДРОМ БАРТА: КРАТКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

БЕРДОВСКАЯ А.Н.¹, МИКЛАШ Н.В.², ЯХИМЧИК А.И.², МОТЮК И.Н.³

¹Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

²Гродненская областная детская клиническая больница, г. Гродно, Республика Беларусь

³Гродненский областной клинический перинатальный центр, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №6. – С. 118-125.

BARTH'S SYNDROME: BRIEF REVIEW AND CLINICAL CASE

BIARDOUSKAYA H.M.¹, MIKLASH N.V.², YAKHIMCHYK H.I.², MOTYUK I.M.³

¹Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

²Grodno Children's Regional Clinical Hospital, Grodno, Republic of Belarus

³Grodno Regional Clinical Perinatal Center, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(6):118-125.

Резюме.

В статье описывается редкое прогрессирующее заболевание сердечно-сосудистой системы, наследственная митохондриальная патология – синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа). Приводится список заболеваний для дифференциальной диагностики. Рассматривается случай клинического наблюдения синдрома Барта. В представленном случае заболевание манифестировало в возрасте до года и проявилось признаками сердечной недостаточности, мышечной гипотонии, снижением количества нейтрофилов в периферической крови. Ребенок неоднократно наблюдался в стационаре. Получал лечение ингибитором ангиопревращающего фермента, дигоксином, ацетилсалициловой кислотой. Консультирован генетиком. Выявлена сплайсинг-мутация в 3-ем экзоне гена тафазина. Сочетание в клинической картине признаков сердечной недостаточности, мышечной гипотонии, белково-энергетической недостаточности, нейтропении, начало на первом году жизни, снижение сократительной способности миокарда левого желудочка, увеличение размеров сердца и снижение его сократительной способности послужили основанием заподозрить данное заболевание. Синдром Барта подтвержден при генетическом обследовании.

Ключевые слова: дети, миокардиопатия, диагностика, сердечная недостаточность, нейтропения, мутация гена тафазина, лечение.

Abstract.

The article describes a rare progressive disease of the cardiovascular system, hereditary mitochondrial pathology – Barth's syndrome (3-methylglutacone aciduria type 2). A list of diseases for the differential diagnosis is given. A case of clinical observation of Barth's syndrome is considered. In the presented case, the disease manifested itself at the age of up to one year and was characterized by the signs of heart failure, muscle hypotension, and a decrease in the number of neutrophils in the peripheral blood. The child was repeatedly observed in the hospital, received treatment with an inhibitor of an angio-converting enzyme, digoxin, acetylsalicylic acid, was consulted by a geneticist. A splicing mutation was revealed in the 3rd exon of the taphazin gene. The combination in the clinical picture of the signs of heart failure, muscle hypotension, protein-energy insufficiency, neutropenia, onset in the first year of life, a decrease in the contractility of the left ventricular myocardium, an increase in the size of the heart and a decrease in its contractility gave rise to suspicion of this disease. Barth's syndrome was confirmed by genetic testing.

Key words: children, myocardiopathy, diagnosis, heart failure, neutropenia, taphazin gene mutation, treatment.

Синдром Барта (3-метилглутаконовая ацидурия 2-го типа, Barth синдром) – X-сцепленное митохондриальное заболевание. Страдают этим заболеванием преимущественно представители мужского пола. Клиническая симптоматика характеризуется специфическими симптомами и проявляется кардиомиопатией, скелетной миопатией и нейтропенией. Частота встречаемости данного заболевания позволяет отнести его к орфанным, с различной встречаемостью, но без существенной разницы в различных этнических группах. Ремоделирование кардиолипина, лежащее в основе митохондриальной патологии, является морфологическим субстратом описанного выше заболевания [1].

Впервые этот синдром был описан Питером Бартом (P. Barth) в 1983 году, где под наблюдением находилась голландская семья. Младенцы этой семьи погибали от инфекции с присоединением явлений сердечной декомпенсации. Наблюдались проявления кардиомиопатии, скелетной миопатии и нейтропении [2].

Симптомы, добавленные R. Kelley и соавт. позволили присоединить к триаде симптомов органическую ацидурию. Они же обрисовали парциальные фенотипы (изолированная нейтропения и отсутствие кардиомиопатии) [3].

Синдром встречается с частотой 1/300000–400000 рожденных живыми [4]. Регистр пациентов с синдромом Барта (Barth Syndrome Foundation Registry, BSF) не отражает в полной мере положение вещей. Истинная встречаемость частоты синдрома остается дискуссионной, поскольку часть пациентов погибает без установленного при жизни диагноза. Генетический дефект типизируется у незначительной части обследуемых пациентов.

Основной генетический дефект при синдроме Барта – мутация в гене тафазина (TAZ). Ген включает 11 экзонов и расположен на длинном плече X-хромосомы – Xq28. Установлено более 120 различных мутаций гена TAZ [4].

Ген TAZ кодирует ацилтрансферазу, которая катализирует ремоделирование кардиолипина в митохондриальных мембранах. Кардиолипин с четырьмя линолеил-фрагментами (тетралинолеил-кардиолипин, L4–CL) преимущественно локализуется в тканях с высоким окислительным потенциалом. В сердечной и скелетных мышцах L4–CL составляет до 70-80% от общего кардиолипина. При мутациях гена TAZ снижается образование L4–CL в пользу молекул кардиолипина

разного ацильного состава. В результате накапливаются его промежуточные виды, несущие 3, а не 4 линолеил-группы (monolysocardiolipins, MLCL). Это приводит к значительному повышению соотношения MLCL: L4–CL [5], что служит основой для разработанного в настоящее время чувствительного теста диагностики синдрома Барта.

Кардиолипин играет важную роль в поддержании структуры мембраны митохондрий, взаимодействует с рядом митохондриальных белков, а также участвует в митохондриальном апоптозе. Также кардиолипин стабилизирует суперкомплекс дыхательной цепи и оптимизирует выработку энергии в митохондриях. Значение кардиолипина в поддержании митохондриальной целостности подтверждается различной степенью структурных и функциональных нарушений митохондрий, выделенных из клеток больных с синдромом Барта [6].

Клиническая картина, характерная для вышеописанного синдрома, проявляется кардиомиопатией, скелетной миопатией, нейтропенией, задержкой роста. При лабораторном обследовании отмечается повышение экскреции с мочой 3-метилглутаконовой кислоты [7].

Явления бивентрикулярной сердечной недостаточности могут быть клиническими симптомами дилатационной кардиомиопатии, фиброэластоза эндокарда, гипертрофической кардиомиопатии, некомпактного миокарда левого желудочка. Электрокардиографические феномены, сопровождающие естественное течение заболевания, проявляются желудочковыми аритмиями, удлинением скорректированного интервала Q-T (QTc). Существует угроза внезапной сердечной смерти.

В первую половину первого года жизни ребенка с синдромом Барта проявляются клинические признаки кардиомиопатии. Среди всех миокардиопатий дилатационный вариант занимает лидирующую позицию. Нередко сочетание с фиброэластозом эндокарда, трабекулярностью левого желудочка, которая в свою очередь может являться признаком некомпактного миокарда [8].

Клинические проявления некомпактного миокарда характеризуются явлениями ишемического инсульта, связанного с нарушением кровообращения в системе периферических артерий. Сердечная декомпенсация является фоном для развития инсультов.

Нарушения ритма сердца, возникающие

как следствие повреждения полиэтиологическими факторами, позволяет отнести данное клинические проявления к жизнеугрожающим состояниям с угрозой развития синдрома внезапной сердечной смерти. Желудочковые и наджелудочковые аритмии могут являться отягощающим фактором не только в детском возрасте, но и у взрослой категории населения.

Из всех описанных миокардиопатий лидирующую позицию занимает ее сочетанный вариант – дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатия. Гипертрофическая кардиомиопатия в ее изолированном варианте встречается значительно реже [9].

Явления сердечной недостаточности при первом появлении данного генетического синдрома нередко принимаются за воспалительный процесс в миокарде. С этим связана дебютная маска нейтропении, проявляющаяся инфекционным процессом.

Нарушение строения и, как следствие, функции кардиолипина проявляется изменением формирования потенциала действия при участии ионов кальция. Удлиненный интервал QTc отмечен у детей с синдромом Барта как при гипертрофической, так и при дилатационной кардиомиопатии [10].

В терапии пациентов с данным генетическим синдромом положительный эффект отмечается от применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов. Эффекты, производимые вышеперечисленными препаратами, позволяют улучшить сократительную способность сердца с нормализацией ударного объема и повышением сократительной способности миокарда. Толерантность к проводимой терапии требует пересмотра тактики ведения и рассмотрения вопроса трансплантации сердца. Возрастной ценз на момент трансплантации составляет от 1-2 лет до 10-15 лет по данным регистра BSF [11].

Нейтропения, характерная для синдрома Барта, проявляется в виде склонности к бактериальным инфекциям дыхательной системы, ротовой полости, десен. Фатальным проявлением нейтропении является сепсис. Снижение количества нейтрофилов может определяться постоянно либо являться транзиторным и/или циклическим феноменом. Как правило, нейтропения не является истинной. При манифестации инфекционного процесса количество нейтрофилов приходит к возрастным нормам. Ряд авторов причиной ней-

тропении считает усиленный апоптоз нейтрофилов, прекращение роста миелоцитов [11].

Повышенное содержание моноцитов свидетельствует о напряженности иммунной системы и является компенсаторным. Это способствует снижению манифестации клинических проявлений инфекционного бактериального процесса. Тем не менее, полиорганная недостаточность является следствием комбинации тяжелой нейтропении, кардиомиопатии, митохондриальной дисфункции, низкой мышечной массы, склонности к гипогликемии и молочнокислому ацидозу [12].

Мышечная слабость, характерная для синдрома Барта, может быть главным образом проксимального типа [1]. Чаще всего пациенты с синдромом Барта овладевают основными двигательными навыками вследствие того, что не отмечается выраженный регресс в миоцитах. Сниженный мышечный тонус приводит к формированию поясничного лордоза с заметным снижением мышечной массы.

Гипоксия скелетной мускулатуры и кардиомиоцитов приводит к снижению функциональных резервов, нарушению насосной функции сердца. Следствием этого является уменьшение фракции выброса при ультразвуковом исследовании сердца. Мышечная биопсия обнаруживает накопление липидных вакуолей, атрофию волокон I типа, расширение субсарколемальных пространств. Когнитивные функции страдают незначительно и проявляются умеренным снижением интеллекта. Чаще всего страдает зрительно-пространственная ориентации [12].

Нарушение физического развития проявляется задержкой роста вследствие артериальной гипоксемии, возникающей на сердечной недостаточности. Дефицит белка возникает в результате дефектов питания, потери его при диарее. Рецидивирующие инфекции, связанные с нейтропенией, приводят к напряженности иммунной системы, задержке полового созревания, что может быть связано с дефицитом инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I). В период интенсивного роста вышеперечисленные причины приводят к прогрессированию сердечной недостаточности.

Для синдрома Барта в раннем возрасте характерен так называемый «ангельский» внешний вид: лицо круглое с полными щеками. По мере взросления начинает проявляться дисморфизм в виде высокого и широкого лба, полных щек, выдающегося заостренного подбородка. Обращают на себя вни-

мание большие уши и глубоко посаженные глаза. По мере развития пубертата голова и лицо сужаются, уши становятся более заметными.

Дети с синдромом Барта являются пациентами кардиологического и неврологического отделений. Лабораторные исследования выявляют 3-метилглутаконовую ацидурию. Наряду с этим происходит повышение почечной экскрецией 3-метилглутаровой кислоты. Описаны случаи нормального содержания в моче 3-метилглутаровой кислоты [1].

Метаболическими маркерами описываемого синдрома являются низкий уровень преальбумина (79%), снижение уровня холестерина липопротеидов за счет липопротеидов низкой плотности (56%), гипохолестеринемия (24%), повышенный уровень креатинкиназы (15%), молочно-кислый ацидоз, гипогликемия, снижение уровня карнитина и аргинина в плазме, повышение активности сывороточных трансаминаз, гипераммониемия [4, 7].

Лактат-ацидоз и гипогликемия чаще всего проявляются в неонатальном и раннем детском возрасте. Окончательный диагноз выставляется после обнаружения той или иной патогенной мутации в гене TAZ.

Клинико-генетическое обследование является обязательным для всех семей при подозрении на данный генетический синдром. В группу риска попадают семьи, где выявлены случаи дилатационной миокардиопатии, ранней детской смерти [2].

Наличие родственников с синдромом Барта позволяет предположить заболевание и осуществить дородовую диагностику путем молекулярно-генетического анализа гена TAZ в биоптатах хориона. Определение пола плода является обязательным. Внутриутробная диагностика синдрома Барта описана в литературе в виде единичных случаев [8].

Дифференциальный диагноз проводится с кардиомиопатиями различной природы: аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная и митохондриально кодируемая формы. Необходимо исключить дилатационную кардиомиопатию эндокринной или метаболической природы. Трудности дифференциальной диагностики связаны с однотипными проявлениями при аутосомно-рецессивной дилатационной кардиомиопатии, которая сочетается с атаксией и 3-метилглутаконовой ацидурией (DCMA).

Терапия сердечной недостаточности вклю-

чает использование ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторов, препаратов дигиталиса и мочегонных средств. Лечение длительное, с коррекцией дозы по мере взросления ребенка. Большинство пациентов с синдромом Барта положительно реагируют на проводимую терапию. Уменьшаются проявления сердечной декомпенсации, нормализуется диурез [1]. Не следует забывать о возможных осложнениях в виде нарушения сердечного ритма. При развитии желудочковых экстрасистол, пароксизмальных тахикардий ставится вопрос об имплантации искусственного водителя ритма.

По данным регистра BSF в трансплантации сердца нуждались 14% пациентов. Эта процедура показала хорошие результаты, несмотря на высокий предоперационный риск.

Пациентов с симптоматической нейтропенией обычно лечат путем комбинации подкожного введения гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор назначают в дозе 2-3 мкг/кг 1 раз в сутки. Кратность приема варьирует от 2 раз в неделю до ежедневного в зависимости от тяжести нейтропении. Нормализация количества нейтрофилов до возрастной нормы не является целью лечения. Необходимо недопустить развития агранулоцитоза и добиться улучшения клинической картины [1, 6].

Препараты L-карнитина применяются для лечения данного синдрома. Сведения о их применении противоречивы. Они улучшают утилизацию кислорода миокардом и способствуют повышению фракции выброса [1, 5]. Другие исследователи отмечают ухудшение при использовании данной группы препарата. Учитывая сведения о низком уровне аргинина при данном синдроме, в ряде работ оценивалась возможность его применения. Показано, что назначение аргинина повышает его уровень в плазме, что сопровождается ускорением роста и улучшением функции сердца.

По данным регистра BSF, средняя продолжительность жизни при естественном течении заболевания после установления диагноза составляет 3,3 года [1, 7]. Подобранный терапия с использованием кардиотонических средств, диуретиков значительно улучшает прогноз и качество жизни.

Приводим описание клинического случая.

Мальчик А., 07.03.2016 года рождения, поступил в ноябре 2019 года в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в отделение

реанимации с жалобами на вялость, бледность, одутловатость лица, стонущее дыхание.

Заболеел накануне, когда появились отеки под глазами. Бригадой скорой помощи был выставлен диагноз: отек Квинке, введен преднизолон. Состояние на некоторое время улучшилось, амбулаторно получал супрастин в течение двух дней. На третий день болезни появилась выраженная одышка, уменьшение объема выделенной мочи, в тяжелом состоянии направлен в стационар.

Ребенок от 2 беременности 2 срочных родов. Девочка, рожденная от 1 беременности в другом браке, здорова. Масса тела при рождении 2850,0 г, длина тела 50 см. На первом году жизни отмечено отставание в моторном развитии: сидит с 8 месяцев, ходит с 1 года 8 месяцев. Наблюдалась плохая прибавка в массе тела: масса в 1 год 7,2 кг, длина тела 70 см, масса в 3 г – 10 кг. Родители отмечали быструю утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке. Со слов мамы, мальчик часто уставал после неинтенсивной физической нагрузки, просил посидеть, отдохнуть.

В общем анализе крови количество нейтрофилов колебалось от $0,5 \times 10^9/\text{л}$ до $0,8 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении 3-летнего наблюдения за ребенком амбулаторно. В 6-месячном возрасте у мальчика диагностирован карбункул верхней губы. В отделении челюстно-лицевой хирургии выполнено вскрытие гнояника, после чего проходил стационарное лечение в отделении хирургии УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». На первом году жизни консультирован в РНПЦ «Детской онкогематологии и иммунологии», данных о первичном иммунодефицитном состоянии не получено.

В течение первого года жизни трижды находился на лечении в стационаре областного центра с диагнозами: острый бронхит, пневмония, обструктивный бронхит. На рентгенограммах ОГК отмечалось увеличение в размерах сердца – КТИ 56%. На фоне инфекционных заболеваний уровень нейтрофилов в общем анализе крови повышался и достигал значений возрастной нормы. Отягощена наследственность по материнской линии: в возрасте 12-14 лет маме был выставлен диагноз «ювенильный идиопатический артрит». Получала терапию глюкокортикостероидами. В настоящее время базисную терапию не получает.

Состояние при поступлении в отделение реанимации тяжелое. Кожные покровы мрамор-

ные. Одышка в покое 57 в минуту с участием вспомогательных мышц. Перкуторно – расширение границ сердца: левая граница по передней подмышечной линии, правая по правой парастернальной линии. Аускультативно выслушивается ритм галопа, грубый систолический шум над всей поверхностью сердца, акцент второго тона над легочной артерией, тахикардия с ЧСС 160 ударов в минуту. Отмечается увеличение печени +3 см к возрастной норме. Диурез 1,7 мл/кг/ч.

В анализах крови – гипохромная анемия легкой степени тяжести, уровень гемоглобина – 110-106 г/л. В биохимическом анализе крови без лабораторной активности, в т. ч.: СРБ, тропонины в пределах нормы. ДНК вирусов герпеса I, II, VI типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, токсоплазмы не обнаружены. Кровь на содержание карнитина в сыворотке в пределах нормы.

Выставлен предварительный диагноз: острый миокардит? ВПС с гиперволемией малого круга кровообращения. Первичная легочная гипертензия? Гипертрофическая миокардиопатия? НК 26. Анемия легкой степени. Назначена антибактериальная терапия, дегидратационная терапия фуросемидом, кардиотония добутамином в дозе 5 мкг/кг/мин.

Консультирован в РНПЦ «ДХ», выставлен диагноз: острый миокардит неуточненной этиологии, недостаточность митрального клапана 2 ст. СН 2А ст. Назначена терапия сердечной недостаточности (дигоксин 0,01 мг/кг в сутки, эналаприл 0,1 мг/кг в сутки, фуросемид 1 мг/кг в сутки внутрь).

За время нахождения в стационаре состояние с некоторой положительной динамикой: уменьшилась одышка до 32 в минуту, ЧСС 122 ударов в минуту, сохраняется увеличение размеров печени до 3 см. Диурез 2,4-1,8 мл/кг в час.

На ЭКГ выраженная синусовая тахикардия; ЧСС 160-165 ударов в минуту. Положение ЭОС вертикальное; диффузные изменения в миокарде желудочков; усиление электрической активности левого желудочка.

По результатам Холтеровского мониторирования сердечного ритма основной ритм: синусовый ритм, склонный к тахикардии. Средняя ЧСС составила 114 ударов в минуту, минимальная ЧСС – 81 удар в минуту. Максимальная ЧСС – 195 ударов в минуту. Максимальная ЧСС соответствует 90% от максимальной возрастной ЧСС (216 ударов в минуту). Максимальный RR-интервал (синусовый) 1008 мс. В дневное время средняя ЧСС

121 удар в минуту, в ночное время – 102 удара в минуту. Циркадный индекс – 1,19. Эпизоды синусовой тахикардии – 275, общей продолжительностью 08:36:44. Длительность QT среднее – 284 мс. Длительность PQ среднее – 115 мс.

Эхокардиографическое исследование: дилатация левых отделов сердца. ФВ 39%. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка, преимущественно задней стенки левого желудочка. Митральная регургитация 2-3 ст. на фоне дилатации левого желудочка и клапанного кольца митрального клапана.

На рентгенограмме органов грудной клетки сердце резко расширено в поперечнике КТИ 65%.

За время нахождения в стационаре на фоне проводимой терапии сохранялись признаки сердечной недостаточности, одышка с частотой 36-40 в минуту, тахикардия 140-150 ударов в минуту, периодически ритм галопа, сохраняется увеличение размеров печени (+3,0 см), селезенки (+2,0 см) к возрастной норме. Диурез в пределах 1,6-2,0 мл/кг в час на фоне применения диуретика.

Ребенок домой в стабильном состоянии выписан для амбулаторного наблюдения с диагнозом: острый миокардит. Недостаточность митрального клапана 2 ст., недостаточность кровообращения IIa ст. Белково-энергетическая недостаточность 1 ст. Гипертрофическая миокардиопатия? Рекомендовано продолжить прием дигоксина в дозе 0,01 мг/кг в сутки, эналаприла 0,1 мг/кг в сутки, фуросемида 1 мг/кг в сутки, аспирина 5 мг/кг 1 раз в сутки с коррекцией дозы при увеличении веса пациента.

Исследование содержания аминокислот и ацилкарнитинов в сухих пятнах крови методом tandemной масс-спектрометрии 25.11.2019 г. – диагностически значимых нарушений не обнаружено.

С целью уточнения диагноза ребенок обследован в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии НАН Беларуси. Результаты получены методом таргетного NGS с использованием TruSight Cardio Sequencing Kit (Illumina Inc., USA) и верифицированы секвенированием по Сэнгеру. У ребенка А. выявлена сплайсинг-мутация c.239-1_239delinsTT (NM_000116) в 3-ем экзоне гена тафазина – TAZ (Xq28). Изменения в этом гене связаны с развитием синдрома Барта (M1M#302060). Выявленная у А. мутация не описана в клиничко-генетических базах данных (NCBI ClinVar, HGMD на дату 11.05.2020 г.). Ана-

лиз проведен в рамках научно-исследовательских работ при информированном согласии пациента и его законных представителей.

Диагноз: синдром Барта. Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Интерес к данному клиническому случаю обусловлен редкостью заболевания, сложностью дифференциальной диагностики и полиморфизмом его клинических проявлений.

Рассматривая приведенные наблюдения, можно отметить, что сочетание в клинической картине признаков сердечной недостаточности, мышечной гипотонии белково-энергетической недостаточности, нейтропении послужили основанием заподозрить наследственное заболевание сердца и направить на проведение молекулярно-генетического исследования, в результате чего были обнаружены сплайсинг-мутация c.239-1_239delinsTT (NM_000116) в 3-ем экзоне гена тафазина – TAZ (Xq28), на основании чего выставлен диагноз: синдрома Барта.

Мы проводили дифференциальную диагностику со всеми заболеваниями, упомянутыми выше, которые могли сопровождаться схожими клиническими и инструментальными данными.

Тщательный сбор анамнеза, оценка клинической картины болезни и данных лабораторно-инструментальных методов исследования позволили сузить диагностический поиск и направить пациента для обследования генетиком и подтверждения предполагаемого диагноза.

Благодарности. Благодарим рецензента за критическое прочтение рукописи.

Авторы выражают искренние слова благодарности за содействие в обследовании пациента ведущему научному сотруднику Института генетики и цитологии НАН Беларуси, к.б.н. Сивицкой Л.Н.

Acknowledgements. We are thankful to the reviewer for critical reading of the manuscript.

The authors express their deep gratitude to the leading research officer of the Institute of Genetics and Cytology of the National Academy of Sciences of Belarus, Candidate of Biological Sciences Sivitskaya L.N. for rendering assistance in the examination of the patient.

Литература

1. Taste perception and sensory sensitivity: relationship to

- feeding problems in boys with Barth syndrome / S. Reynolds [et al.] // J. Rare Disord. – 2015 Mar. – Vol. 3, N 1. – P. 1–9.
2. Леонтьева, И. В. Синдром Барта / И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров, Е. А. Николаева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 33–41.
3. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria / R. I. Kelley [et al.] // J. Pediatr. – 1991 Nov. – Vol. 119, N 5. – P. 738–747.
4. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy / N. N. Borna [et al.] // J. Hum. Genet. – 2017 Apr. – Vol. 62, N 5. – P. 539–547.
5. Brady, A. N. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene / A. N. Brady, B. M. Shehata, P. M. Fernhoff // Prenat. Diagn. – 2006 May. – Vol. 26, N 5. – P. 462–465.
6. Ferreira, J. Barth syndrome: mechanisms and management / J. Ferreira // Appl. Clin. Genet. – 2019 Jun. – Vol. 12. – P. 95–106.
7. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome / R. H. Houtkooper [et al.] // Anal. Biochem. – 2009 Apr. – Vol. 387, N 2. – P. 230–237.
8. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients / C. Rigaud [et al.] // Orphanet J. Rare Dis. – 2013 May. – Vol. 8. – P. 70.
9. Ikon, N. Barth syndrome: connecting cardiolipin to cardiomyopathy / N. Ikon, R. O. Ryan // Lipids. – 2017 Feb. – Vol. 52, N 2. – P. 99–108.
10. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle / D. Ronvelia [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2012 Nov. – Vol. 107, N 3. – P. 428–432.
11. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth / C. G. Steward [et al.] // Prenat. Diagn. – 2010 Oct. – Vol. 30, N 10. – P. 970–976.
12. Clinical laboratory studies in Barth syndrome / H. J. Vernon [et al.] // Mol. Genet. Metab. – 2014 Jun. – Vol. 112, N 2. – P. 143–147.

*Поступила 04.10.2021 г.
Принята в печать 10.12.2021 г.*

References

1. Reynolds S, Kreider CM, Meeley LE, Bendixen RM. Taste perception and sensory sensitivity: relationship to feeding problems in boys with Barth syndrome. J Rare Disord. 2015 Mar;3(1):1-9.
2. Leonteva IV, Belozero IuM, Nikolaeva EA. Bart's Syndrome. Ros Vestn Perinatologii i Pediatrii. 2015;60(5):33-41. (In Russ.)
3. Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, Nigro MA, Powell BR, Sherwood GW, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. J Pediatr. 1991 Nov;119(5):738-47. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80289-6
4. Borna NN, Kishita Y, Ishikawa K, Nakada K, Hayashi J-I, Tokuzawa Y, et al. A novel mutation in TAZ causes mitochondrial respiratory chain disorder without cardiomyopathy. J Hum Genet. 2017 Apr;62(5):539-547. doi: 10.1038/jhg.2016.165
5. Brady AN, Shehata BM, Fernhoff PM. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the TAZ gene. Prenat Diagn. 2006 May;26(5):462-5. doi: 10.1002/pd.1438
6. Ferreira, J. Barth syndrome: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2019 Jun;12:95-106. doi: 10.2147/TACG.S171481
7. Houtkooper RH, Rodenburg RJ, Thiels C, van Lenthe H, Stet F, Poll-The BT, et al. Cardiolipin and monolysocardiolipin analysis in fibroblasts, lymphocytes, and tissues using high-performance liquid chromatography-mass spectrometry as a diagnostic test for Barth syndrome. Anal Biochem. 2009 Apr;387(2):230-7. doi: 10.1016/j.ab.2009.01.032
8. Rigaud C, Lebre A-S, Touraine R, Beaupain B, Ottolenghi C, Chabli A, et al. Natural history of Barth syndrome: a national cohort study of 22 patients. Orphanet J Rare Dis. 2013 May;8:70. doi: 10.1186/1750-1172-8-70
9. Ikon N, Ryan RO. Barth syndrome: connecting cardiolipin to cardiomyopathy. Lipids. 2017 Feb;52(2):99-108. doi: 10.1007/s11745-016-4229-7
10. Ronvelia D, Greenwood J, Platt J, Hakim S, Zaragoza MV. Intrafamilial variability for novel TAZ gene mutation: Barth syndrome with dilated cardiomyopathy and heart failure in an infant and left ventricular noncompaction in his great-uncle. Mol Genet Metab. 2012 Nov;107(3):428-32. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.09.013
11. Steward CG, Newbury-Ecob RA, Hastings R, Smithson SF, Tsai-Goodman B, Quarrell OW, et al. Barth syndrome: an X-linked cause of fetal cardiomyopathy and stillbirth. Prenat Diagn. 2010 Oct;30(10):970-6. doi: 10.1002/pd.2599
12. Vernon HJ, Sandler Y, McClellan R, Kelley RI. Clinical laboratory studies in Barth syndrome. Mol Genet Metab. 2014 Jun;112(2):143-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.03.007

*Submitted 04.10.2021
Accepted 10.12.2021*

Сведения об авторах:

Бердовская А.Н. – к.м.н., доцент 2-й кафедры детских болезней, Гродненский государственный медицинский университет;

Миклаш Н.В. – врач-кардиолог, Гродненская областная детская клиническая больница;

Яхимчик А.И. – врач функциональной диагностики, Гродненская областная детская клиническая больница;

Мотюк И.Н. – врач-генетик отделения медико-генетической диагностики, Гродненский областной клинический перинатальный центр.

Information about authors:

Biardouskaya H.M. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Childhood Diseases No. 2, Grodno State Medical University;

Miklash N.V. – cardiologist, Grodno Children's Regional Clinical Hospital;

Yakhimchyk H.I. – functional diagnostics doctor, Grodno Children's Regional Clinical Hospital;

Motyuk I.M. – geneticist of the department of medical and genetic diagnostics, Grodno Regional Clinical Perinatal Center.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. М. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, 2-я кафедра детских болезней. E-mail: annik0312@gmail.com – Бердовская Анна Николаевна.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Childhood Diseases No. 2. E-mail: annik0312@gmail.com – Hanna M. Biardouskaya.

ВЛАДИМИР НИКОЛАЕВИЧ ШИЛЕНОК

(06.06.1937 г. – 05.12.2021 г.)



5 декабря 2021 г. на 85 году ушел из жизни доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Республики Беларусь Владимир Николаевич Шиленок.

Владимир Николаевич родился 6 июня 1937 г. в м. Островно Бешенковичского района Витебской области.

В 1960 г. окончил Витебский государственный медицинский институт.

После окончания института работал хирургом, и.о. зав. хирургическим отделением Лепельской центральной районной больницы. 1962-1965 гг. – аспирант кафедры факультетской хирургии. В 1965 г. защитил кандидатскую, а в 1974 г. – докторскую диссертации. Вся его трудовая деятельность была связана с Витебским государственным медицинским университетом. С 1975 г. по 2020 г. – заведующий кафедрой факультетской хирургии ВГМУ.

В.Н. Шиленок – автор более 400 научных работ, 10 изобретений, имеет 3 патента, более 20 рац-предложений.

Владимир Николаевич – хирург высшей квалификационной категории. Свой богатый хирургический опыт щедро передавал своим многочисленным ученикам, подготовил плеяду практических хирургов, которые успешно работают в лечебных учреждениях нашей страны и за рубежом. Под его руководством аспиранты и соискатели защитили 10 кандидатских диссертаций, в клинике прошли обучение десятки клинических ординаторов, в том числе из стран Африки, Азии и Латинской Америки.

Под руководством В.Н.Шиленка в практическое здравоохранение были внедрены новые и оригинальные операции на щитовидной железе, способы визуализации гортанного нерва и паращитовидных желез, впервые в Беларуси разработаны органосохраняющие операции при лечении язвенной болезни, разработана новая методика реконструкции пищеводно-желудочного перехода при селективной проксимальной ваготомии, внедрены реконструктивно-восстановительные операции на печеночных и внепеченочных желчных протоках, разработан новый способ мобилизации поджелудочной железы при деструктивных формах панкреатита, впервые в республике внедрен метод программированных санаций брюшной полости, разработаны критерии их завершения.

В.Н. Шиленок был членом правления ассоциации хирургов Республики Беларусь, комиссии Учебно-методического объединения вузов республики, ассоциации колопроктологов Российской Федерации, членом редакционного совета журналов «Новости хирургии» и «Хирургия. Восточная Европа», почетным членом ассоциации панкреатологов, делегатом, участником, членом оргкомитетов многих республиканских, всесоюзных, российских, европейских конференций, пленумов, съездов по эндокринологии, хирургии, колопроктологии, искусственному энтеральному питанию и др. До распада СССР

был членом проблемной комиссии АМН по хирургии и членом Ученого Совета МЗ СССР. Долгое время профессор Шиленок работал в экспертном совете ВАК Республики Беларусь.

Владимир Николаевич был награжден медалью «За працюныя заслугі», значками «Изобретатель СССР», «Отличнику здравоохранения» (СССР), памятной Пироговской медалью, медалью «За заслуги в развитии ВГМУ», неоднократно был награжден Почетными грамотами Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Витебского областного и городского исполнительных комитетов, в 2002 г. был награжден стипендией Президента Республики Беларусь. В 2018 г. ему было присвоено звание «Заслуженный врач Республики Беларусь».

Вся его жизнь – яркий пример беззаветного служения медицине и людям.

Коллектив сотрудников и студентов ВГМУ глубоко скорбит в связи с кончиной Владимира Николаевича Шиленка и выражает свои соболезнования семье, родным и близким. Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

Ректорат, коллектив сотрудников и студентов ВГМУ.

МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ XXI ВЕКА: ИНФОРМАЦИОННЫЕ КОМПЬЮТЕРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ПОДГОТОВКЕ МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ»

23 декабря 2021 года в университете в режиме онлайн-трансляции прошла международная научно-практическая конференция «Медицинское образование XXI века: информационные компьютерные технологии при подготовке медицинских кадров».

Задачами конференции были:

- совершенствование использования электронных систем управления обучением в учреждениях высшего и среднего специального медицинского образования;
- обобщение опыта применения электронного обучения и дистанционных образовательных технологий в условиях пандемии COVID-19;
- применение информационно-коммуникационных технологий в процессе реализации образовательных программ дополнительного образования взрослых, подготовки лиц к поступлению в учреждения образования, в воспитательном процессе.

Работа конференции осуществлялась по 5 основным направлениям. Состоялось 45 докладов (представители Республики Беларусь, Российской Федерации, Казахстана). На конференцию поступило более 130 материалов от сотрудников учреждений образования Республики Беларусь, Российской Федерации, Казахстана, Украины, которые опубликованы в электронном сборнике.

VI ФОРУМ МОЛОДЕЖНЫХ НАУЧНЫХ ОБЩЕСТВ В РАМКАХ XXI МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «СТУДЕНЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА XXI ВЕКА»

27 октября 2021 года состоялся в онлайн-формате VI Форум молодежных научных обществ в рамках XXI международной конференции студентов и молодых ученых «Студенческая медицинская наука XXI века». Организаторами Форума традиционно выступили Совет молодых ученых и Совет студенческого научного общества Витебского государственного медицинского университета. Особое внимание было уделено вопросам реализации концепции «Университет 3.0», а также работе молодежных научных организаций. После торжественного открытия Форума были представлены доклады молодых ученых университетов Беларуси и России.

Проректор по воспитательной и внеучебной работе Волгоградского государственного медицинского университета, президент Федерации представителей молодежных научных обществ медицинских ВУЗов РФ Загребин В.Л. выступил с докладом о социальном проектировании как инструменте развития проектного мышления.

Гродненский государственный медицинский университет им. Я. Купалы представила Опекун Е.В., начальник Центра трансфера технологий, отразив роль субъектов инновационной экосистемы в реализации модели «Университет 3.0». Широко был представлен Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, докладчики выступили с презентациями о деятельности студенческого бизнес-инкубатора (Печень Т.М.), коммерциализации научных разработок (Шичко Л.А.) и о работе Совета молодых ученых (Бойправ О.В). Микулко Д.И, начальник стартап-центра БГУ, представил доклад на тему «Стартап-движение в реализации концепции «Университет 3.0». Руководитель инновационного бизнес-инкубатора факультета экономики и менеджмента БГЭУ Мищенко А.С. выступил на тему «Особенности организации деятельности бизнес-инкубаторов на базе ВУЗов в рамках концепции «Университет 3.0».

Глуткин А.С., председатель Совета молодых ученых Гродненского государственного медицин-

ского университета, рассказал участникам Форума о своем опыте коммерциализации научных разработок, представил доклад «Медицинский университет – Университет 2.0 или 3.0: реалии и планы». Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко традиционно принимает активное участие в научных мероприятиях ВГМУ. 2021 год не стал исключением. На Форуме были представлены доклады студенческого научного общества «Адаптация Совета студенческого научного общества к дистанционному формату проведения мероприятий» (А.П. Жеребилова) и «Воссоздание Советом СНО заседания генеральной ассамблеи Всемирной организации здравоохранения» (Н.С. Жданов).

СТУДЕНТЫ ВГМУ ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ 4-ОГО МЕЖДУНАРОДНОГО СТУДЕНЧЕСКОГО ЭКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА STEC-2021

Студенты ВГМУ – члены студенческого научного кружка кафедры общей, физической и коллоидной химии – Хассан Назимул, Ева Фарзана Актер приняли участие в работе 4-ого международного студенческого экологического конгресса StEC-2021 (26-27 ноября 2021 г.), организаторами которого являются химический кластер БГУ и студенческий проект «Виртуозы науки БГУ», и получили достойные награды.

Студент четвертого курса факультета подготовки иностранных граждан (специальность «Лечебное дело») Hassan Nazimul выступил с докладом «Tuberculosis in Bangladesh and its treatment by medicinal plant», а студентка Eva Farzana Akther – с докладом «The use of medicinal plants for the treatment of dengue fever in Bangladesh » (научный руководитель – З.С. Кунцевич, кафедра общей, физической и коллоидной химии). Их доклады признаны лучшими в секции «Международное экосотрудничество и культура» в номинации «Экологическая медицина», и они награждены дипломами за лучший доклад конференции «Экологизация образовательного процесса, научные исследования и формирование экологической культуры современной молодежи».

Поздравляем наших кружковцев с успешным выступлением на 4-ом международном студенческом экологическом конгрессе и желаем творческих успехов и новых научных достижений.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Вестник ВГМУ» публикует статьи на русском и английском языках по следующим отраслям науки:

- медицинским;
- биологическим (медико-биологические аспекты);
- фармацевтическим;
- психологии и педагогике.

Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена. Рукопись должна быть визирована всеми авторами. Это означает, что за правильность приведенных данных ответственность несут авторы. В исключительных случаях, для оценки достоверности результатов, редакция может запросить копии документов, подтверждающих представляемые материалы.

Объем полноразмерной оригинальной статьи должен составлять не менее 14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие.

При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программу Microsoft Word. Размеры полей: сверху – 2 см; снизу – 2 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Рукопись печатается через двойной интервал с выделенными жирным заголовками и подзаголовками. Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

В статье следует применять только общепринятые символы и сокращения. При необходимости их использования аббревиатуру в тексте необходимо расшифровывать при первом упоминании (это относится также и к резюме). Сокращения в названии можно использовать только в тех случаях, когда это абсолютно необходимо. Все величины выражаются в единицах Международной Системы (СИ). Применяются только международные непатентованные названия лекарственных средств.

Структура рукописи

Рукопись статьи должна включать следующие части:

1. Титульный раздел
2. Структурированное резюме и ключевые слова на русском и английском языках
3. Введение
4. Материал и методы
5. Результаты
6. Обсуждение
7. Заключение
8. Литература
9. Рисунки и таблицы

1. Титульный раздел должен содержать:

Название статьи – должно быть максимально кратким, информативным и точно определять содержание статьи.

Фамилию и инициалы автора (авторов) – при написании авторов статьи фамилию следует указывать до инициалов имени и отчества;

Официальное название учреждений, в которых выполнялась работа.

Сведения об авторах – указываются полностью фамилии, имена, отчества авторов, ученые степени и звания, должности, место работы (название учреждения, кафедры, отдела), ORCID (если есть). Все лица, обозначенные как авторы, должны соответствовать критериям этого понятия (см. рекомендации ICJME).

Адрес для корреспонденции – приводятся рабочий почтовый адрес места работы или домашний адрес, телефоны, электронный адрес того автора, с кем следует вести редакционную переписку. Адрес для корреспонденции публикуется вместе со статьей.

Благодарности – авторы могут выразить благодарности людям или организациям, способствовавшим публикации рукописи в журнале, но не являющимся её авторами (научное руководство или консультация, критический анализ исследования, сбор данных, финансирование, техническое и лингвистическое редактирование, предоставление пациентов для участия в исследовании и их лечение, предоставленные данные, в том числе рисунки и пр.). Хорошим тоном считается выражение благодарности анонимным рецензентам.

Информацию об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: указывается источник финансирования как научной работы, так и процесса публикации статьи (фонд, коммерческая или государственная организация, частное лицо и др.).

Наличие / отсутствие конфликта интересов. Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения. Возможны и другие причины: личные отношения, научное соперничество.

Количество рисунков и таблиц. Если количество рисунков и таблиц не указано на титульной странице, редакции и рецензентам бывает трудно определить, все ли рисунки и таблицы, которые должны сопровождать рукопись, были в неё включены.

2. Структурированное резюме оригинальной научной статьи должно точно отражать содержание статьи и быть пригодным для опубликования отдельно от нее, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Резюме должно включать разделы «Цель», «Материал и методы», «Результаты», «Заключение», «Ключевые слова» (не менее 6) и «Источники финансирования» и быть представленным на двух языках: русском и английском. Объем резюме должен составлять около 200-250 слов.

Резюме других видов статей (краткие сообщения, обзоры, случаи из практики) не структурируются, объем их должен составлять не менее 100-150 слов.

В резюме на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке. Резюме статей, ключевые слова на русском и английском языках, информация об авторах, а также приставные библиографические списки размещаются на сайте журнала и отсылаются редакцией в электронные информационные базы для индексации.

3. В разделе «Введение» статьи описывается состояние изучаемой проблемы и её актуальность. Указывается цель исследования либо гипотеза, проверяемая исследованием или наблюдением и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

4. Раздел «Материал и методы» должен содержать детальную характеристику объектов исследований, описание использованных методов, оборудования, диагностических и лечебных технологий. На методики исследований должны быть представлены ссылки.

При описании экспериментов, проводившихся на людях, авторы должны указать, соответствовала ли процедура этическим стандартам локального и национального комитета, отвечающего за эксперименты на людях, а также требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации. При описании экспериментов на животных авторы должны указать, действовали ли они в соответствии с локальными и национальными требованиями к использованию и обращению с лабораторными животными.

5. Раздел «Результаты» должен подробно освещать содержание исследований и их результаты, которые следует отражать, максимально используя рисунки и таблицы. Важно, чтобы проиллюстрированная информация не дублировала уже приведенную в тексте. При необходимости раздел может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками).

Представленные в статье результаты желательно сопоставить с предыдущими работами в этой области как автора, так и других исследователей. Такое сравнение дополнительно раскроет новизну проведенной работы, придаст ей объективности.

Формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте.

6. В разделе **«Обсуждение»** полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

7. **Заключение.** Должны быть четко сформулированы выводы и в сжатом виде отразить основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения. Выводы необходимо сопоставить с целями исследования.

8. **Литература** оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок, например: [1, 2].

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Желательно цитировать источники, опубликованные в течение последних 5-7 лет. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями. Ссылки на тезисы и статьи в малотиражных региональных сборниках можно использовать только при крайней необходимости.

Авторы несут полную ответственность за точность и полноту всех ссылок, и точность цитирования первоисточников.

Редакция с целью максимального снижения неполноты или неточности информации в приводимых пристатейных списках литературы проводит в обязательном порядке проверку всех ссылок и сама оформляет References (литературу на английском языке) в формате Vancouver.

9. **Таблицы, иллюстрации и рисунки** должны быть набраны в отдельном файле, через один интервал, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Убедитесь, что каждая таблица и рисунок процитированы в тексте. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений. Непосредственно в таблицах (в заголовках строк или столбцов) или в их названии указывается, какие статистические показатели приводятся.

Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi. Диаграммы, выполненные в приложении MS Excel, необходимо представлять в формате .xls, что позволит провести их допечатную подготовку. Диаграммы печатаются при помощи монохромной печати, поэтому при их оформлении предпочтительно использовать узорную заливку объектов и различный характер линий.

Подписано в печать 10.12.2021 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 15,35.

Тираж 200 экз. Заказ

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Лицензия ЛП № 02330/453 от 30.12.2013.

Адрес: пр-т Фрунзе, 27, г. Витебск, Республика Беларусь, 210009.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.