



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

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Рецензируемый
научно-практический журнал

Vitebsk Medical Journal

Peer-reviewed scientific-practical journal

2024
Том 23
№1
**(январь-
февраль)**



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

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 23 №1 (январь-февраль) 2024

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»

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.

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

Материалы журнала доступны по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0).



© Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, 2024

Главный редактор:

Алексей Николаевич Чуканов – к.м.н., доцент, ректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Зам. главного редактора:

Наталья Юрьевна Коневалова – д.б.н., профессор, проректор по учебной работе учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь;
Алина Николаевна Щупакова – д.м.н., профессор, первый проректор учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университета», Республика Беларусь.

Редакционная коллегия:

В.П. Адаскевич – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.С. Алексанин – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Ю.В. Алексеенко – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Е.Г. Асирян – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.Я. Бекниш – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Ю.Ю. Бяловский – д.м.н., профессор, г. Рязань, Российская Федерация;
Т.Д. Власов – д.м.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Л.Р. Выхристенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.И. Генералов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.С. Глушанко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Городецкая – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.Б. Жданова – д.б.н., профессор, г. Киров, Российская Федерация;
А.И. Жебентяев – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.В. Жильцов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.В. Ищенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.Ю. Карпук – д.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.А. Кирпиченко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.И. Киселева – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.В. Ключкова – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
В.И. Козловский – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.Р. Конорев – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
М.А. Криштопова – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
Н.Г. Луд – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Н. Львов – д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
О.В. Лысенко – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Марочков – д.м.н., профессор, г. Могилев, Республика Беларусь;
О.Д. Мяделец – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
И.А. Наркевич – д.ф.н., профессор, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;
Д.Б. Никитюк – академик РАН, д.м.н., профессор, г. Москва, Российская Федерация;
С.С. Осочук – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
С.И. Пиманов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
В.П. Подпалов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.С. Портянко – д.м.н., доцент, г. Минск, Республика Беларусь;
З.К. Рахимов – к.м.н., доцент, г. Бухара, Республика Узбекистан;
С.П. Рубникович – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
В.М. Семенов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Д.П. Сиврев – д.м.н., профессор, г. Стара Загора, Болгария;
В.А. Снежицкий – член-корр. НАН, д.м.н., профессор, г. Гродно, Республика Беларусь
И.А. Сучков – д.м.н., доцент, г. Рязань, Российская Федерация;
А.Д. Таганович – д.м.н., профессор, г. Минск, Республика Беларусь;
А.К. Усович – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Л. Церковский – к.м.н., доцент, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.В. Шульмин – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
А.Т. Щастный – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь;
Г.И. Юпатов – д.м.н., профессор, г. Витебск, Республика Беларусь.

Редакция: И.А. Бебешко (ответственный секретарь, компьютерная верстка), Л.В. Есипова (секретарь), Р.В. Кадушко, к.филол.н., доцент (переводчик и корректор английского языка), И.Д. Ксениди (программист), И.Н. Лапурсева (библиограф), И.А. Флоряну, к.филол.н., доцент (литературный редактор и корректор русского языка).

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

Ministry of Public Health of the Republic of Belarus
Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University

Vitebsk Medical Journal

(Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo
Universiteta)

Vol. 23 No. 1 (January-February) 2024

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”

Address: 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.

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

All the materials of the “Vitebsk Medical Journal” are available under
Creative Commons “Attribution” 4.0 license.



Editor-in-Chief:

Alexey N. Chukanov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus.

Deputy Editor-in-Chief:

Natalya Yu. Konevalova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Vice-rector for academic affairs of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Alina N. Shchupakova – Dr. Sci. (Med.), Professor, First Vice-rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Republic of Belarus;

Editorial Board:

V.P. Adaskevich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.S. Aleksanin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
Yu.V. Alekseyenko – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
E.G. Asiryan – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.Ya. Bekish – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
Yu.Yu. Byalovsky – Dr. Sci. (Med.), Professor (Ryazan, Russian Federation);
T.D. Vlasov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
L.R. Vykhrystsenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.I. Generalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.S. Glushanko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.V. Gorodetskaya – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.B. Zhdanova – Dr. Sci. (Biology), Professor (Kirov, Russian Federation);
A.I. Zhebentyaev – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Zhylytsou – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.V. Ishchenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.Yu. Karpuk – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.A. Kirpichenka – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.I. Kiseleva – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.V. Klochkova – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
V.I. Kozlovskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.R. Konorev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
M.A. Krishtopova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
N.G. Lud – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.N. Lvov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
O.V. Lysenko – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Marochkov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Mogilev, Republic of Belarus);
O.D. Myadelets – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
I.A. Narkevich – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Saint Petersburg, Russian Federation);
D.B. Nikityuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russian Federation);
S.S. Osochuk – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
S.I. Pimanov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
V.P. Podpalov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.S. Portyanko – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Minsk, Republic of Belarus);
Z.K. Rakhimov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Bukhara, Republic of Uzbekistan);
S.P. Rubnikovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
V.M. Semenov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
D.P. Sivrev – Dr. Sci. (Med.), Professor (Stara Zagora, Bulgaria);
V.A. Snezhitskiy – Dr. Sci. (Med.), Professor (Grodno, Republic of Belarus);
I.A. Suchkov – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Ryazan, Russian Federation);
A.D. Tahanovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus);
A.K. Usovich – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
O.M. Khishova – Dr. Sci. (Pharm.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.L. Tserkovsky – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.V. Shulmin – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
A.T. Shchastniy – Doctor of Medical Sciences, Professor (Vitebsk, Republic of Belarus);
G.I. Yupatov – Dr. Sci. (Med.), Professor (Vitebsk, Republic of Belarus).

Editorial office: I.A. Bebeshko (executive secretary, computer layout), L.V. Esipova (secretary), R.V. Kadushko, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (translator and English language proofreader), I.D. Ksenidi (programmer), I.N. Lapuseva (bibliographer), I.A. Floryanu, Cand. Sci. (Philology), Associate Professor (literary editor and Russian language proofreader).

Содержание

Обзор

Т.В. Ковальчук-Болбатун, Д.Д. Стасевич
Термический ожог кожи у беременных
(обзор литературы)

О.М. Хишова, И.А. Савков
Современный ассортимент вспомогательных веществ
для получения пленочных покрытий таблеток

**А.А. Жерносеченко, М.А. Новикова,
Я.И. Исайкина**
Современные представления о роли различных
субпопуляций Т-лимфоцитов в механизме
развития реакции «трансплантат против хозяина»

Акушерство и гинекология

Ю.А. Лызикова, М.В. Смирнова
Клинико-anamnestическая характеристика
пациенток с гиперпластическими процессами
эндометрия и оценка экспрессии лептина

Хирургия

В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко
Корреляция уровня триглицеридов и половых
гормонов в сыворотке крови с величиной
висцеральной жировой ткани у пациентов
с эректильной дисфункцией

Детская хирургия

**О.Н. Васько, О.А. Соколовский,
И.А. Ильясевич, А.В. Дрозд**
Клинико-физиологический подход к диагностике и
лечению врожденной косолапости у детей до 5 лет

Инфекционные болезни

**М.К. Азарёнок, Т.Л. Оленская, А.Г. Николаева,
Т.Д. Жук**
Рандомизированное исследование эффективности
компонентов реабилитации и уровня фрагмента
цитокератина 19 (CYFRA 21-1) как предиктора
развития интерстициального фиброза легких у
пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

Онкология

Н.А. Морозова, Ж.В. Колядич, А.П. Мириленко
Факторы риска развития рецидива синоназальной
инвертированной папилломы после хирургического
лечения

Contents

Review

9 T.V. Kovalchuk-Bolbatun, D.D. Stasevich
Thermal skin burn in pregnant women (literature
review)

15 O.M. Khishova, I.A. Savkov
Modern assortment of excipients for obtaining film
coatings of tablets

**25 H.A. Zhernasechanka, M.A. Novikova,
Y.I. Isaikina**
Modern ideas about the role of various T-lymphocytes
subpopulations in the development of graft-versus-
host disease

Obstetrics and gynecology

34 Yu.A. Lyzikova, M.V. Smirnova
Clinical and anamnestic characteristic of patients
with endometrial hyperplastic processes and
assessment of leptin expression

Surgery

40 V.M. Bondarenko, S.I. Pimanov, E.V. Makarenko
Correlation of the triglycerides level and sex
hormones in the blood serum with the amount
of visceral adipose tissue in patients with erectile
dysfunction

Pediatric surgery

**49 O.N. Vasko, A.A. Sakalouski, I.A. Ilyasevich,
A.V. Drozd**
Clinical and physiological approach to diagnosing
and treatment of congenital clubfoot in children under
five years of age

Infectious diseases

**58 M.K. Azaronak, T.L. Alenskaya, A.G. Nikalayeva,
T.D. Zhuk**
A randomized trial of the effectiveness of
rehabilitation components and the level of cytokeratin
19 fragment (CYFRA 21-1) as a predictor of the
development of interstitial pulmonary fibrosis in
patients with a coronavirus infection

Oncology

68 N.A. Marozava, Zh.V. Kaliadzich, A.P. Mirilenko
Risk factors for the development of sinonasal inverted
papilloma recurrence after surgical treatment

Лучевая диагностика, лучевая терапия

И.А. Руцкая

Ультразвуковые признаки вызванного Clostridioides difficile энтероколита при его различной степени тяжести течения у пациентов с COVID-19

Клинический случай

**Д.И. Гавриленко, Е.В. Родина,
Н.И. Корженевская, М.Ю. Жандаров,
Е.А. Свистунова, Е.М. Жандарова**

Клинический случай инфекционного эндокардита грибковой этиологии у реципиента почечного трансплантата

Новости

Правила для авторов

Radiodiagnosis and radiotherapy

I.A. Ruts kaya

Ultrasound signs of enterocolitis caused by Clostridioides difficile with different severity of its course in patients with COVID-19

Clinical case

**D.I. Haur ylenka, E.V. Rodina,
N.I. Korzhenevskaya, M.Yu. Zhandarov,
E.A. Svistunova, E.M. Zhandarova**

Infective fungal endocarditis in a kidney transplant recipient: clinical case

News

Instructions for authors

77

88

96

98

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.9>

Термический ожог кожи у беременных (обзор литературы)

Т.В. Ковальчук-Болбатун, Д.Д. Стасевич

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 9-14.

Thermal skin burn in pregnant women (literature review)

T.V. Kovalchuk-Bolbatun, D.D. Stasevich

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):9-14.

Резюме.

Лечение термических повреждений является актуальной проблемой комбустологии, несмотря на все достижения современной медицины. Особого внимания заслуживают беременные с термическим ожогом кожи. Именно эта группа пострадавших требует к себе наибольшего внимания медицинского персонала, привлечения большого числа специалистов различного профиля и современной диагностической базы. Сложность организации и проведения лечебного процесса определяется тем, что неблагоприятные последствия утраты кожного покрова приводят к быстрому истощению уже исходно сниженных механизмов адаптации организма беременной и, зачастую, неспособностью обеспечить безопасное развитие плода. Поэтому термическая травма повышает риск самопроизвольных аборт и преждевременных родов. В свою очередь, физиологические изменения, происходящие в организме беременной, могут повлиять на процессы регенерации ожоговой раны. По данным разных авторов частота встречаемости ожогов у беременных составляет 5-7%. В большинстве литературных источников информация представлена сообщениями из развивающихся стран, в которых основной причиной травмы служит бытовое использование керосина, а также попытка суицида путем самосожжения. Определяющими факторами исхода термической травмы для беременной и плода являются тяжесть ожога и срок гестации.

Ключевые слова: термическая травма, ожог, кожа, беременность, плод.

Abstract.

The treatment of thermal injuries is the urgent problem of combustiology, despite all the achievements of modern medicine. Pregnant women with thermal skin burns require special attention. It is this group of victims that needs the greatest attention of medical personnel, the involvement of a large number of specialists from various fields and a modern diagnostic base. The complexity of the organization and carrying out the treatment process is determined by the fact that the adverse effects of skin loss lead to rapid depletion of the already initially reduced mechanisms of adaptation of the pregnant woman's body and, often, the inability to ensure the safe development of the fetus. Therefore, thermal trauma increases the risk of spontaneous abortions and premature birth. In turn, physiological changes occurring in the body of a pregnant woman can affect the regeneration processes of a burn wound. According to various authors, the incidence of burns in pregnant women is 5-7%. In most literature sources, information is provided by reports from the developing countries in which the main cause of injury is the domestic use of kerosene, as well as an attempt of suicide by self-immolation. The determining factors of the outcome of thermal injury for the pregnant woman and her fetus are the severity of the burn and the gestation period.

Keywords: thermal injury, burn, skin, pregnancy, fetus.

Введение

Ежегодно в Республике Беларусь регистрируется около 30000 случаев ожогового травматиз-

ма, из них около 5900 человек госпитализируются в специализированные ожоговые стационары [1]. Среди взрослого населения на долю женского пола приходится около 40%. Лечение ожоговых

поражений является одной из наиболее острых и актуальных проблем комбустиологии, несмотря на все достижения современной медицины. Совершенствование методов лечения ожога привело к уменьшению частоты случаев развития сепсиса и улучшило результаты оказания медицинской помощи, однако остаются открытыми вопросы оказания хирургической помощи пациентам с сопутствующей патологией, в возрастном аспекте и при беременности.

В процессе беременности образуется единая функциональная система «мать-плод», которая состоит из двух подсистем – организм матери и организм плода, а также плаценты, являющейся связующим звеном между ними. Главная функция системы – это поддержание оптимальных условий развития плода в организме беременной женщины в нормальных условиях, а также при воздействии экстремальных факторов. Известно, что устойчивость организма будущей матери к воздействию условий окружающей среды во время беременности возрастает, но сильное или длительное воздействие неблагоприятных факторов вынуждает быстро перестроить регуляторные механизмы, обеспечивающие равновесие в системе «мать-плод». Часто в этом случае организму беременной не удается полностью защитить плод от неблагоприятных условий, что проявляется не только в отклонениях развития плода, но и в разного рода функциональных нарушениях на последующих этапах онтогенеза [2, 3].

Первый триместр беременности – наиболее значимый и в то же время наиболее уязвимый для успешного прогрессирования гестации, поскольку в этот период эмбрион в большей степени чувствителен к воздействию разных неблагоприятных факторов [4]. Но нельзя забывать и про второй триместр беременности – период завершения формирования плаценты, усиленного роста головного мозга, формирования основных функциональных систем организма и дифференцировки полового аппарата, а также третий триместр – период завершения органогенеза.

Цель работы – анализ представленных в современной литературе данных о распространенности термических ожогов кожи у беременных, методах лечения и исходах беременности.

Результаты

По данным разных авторов частота встречаемости ожогов у беременных составляет 5-7%

[5-8]. Именно эта группа пострадавших требует к себе наибольшего внимания медицинского персонала, привлечения большого числа специалистов различного профиля и современной диагностической базы [9-11]. До настоящего времени нет единых клинических рекомендаций по тактике ведения и лечению беременных с тяжелыми термическими повреждениями [12-14].

Публикации по данной проблеме в основном носят характер ретроспективного анализа или описания клинических случаев. В большинстве литературных источников данные представлены сообщениями из развивающихся стран, в которых основной причиной травмы служит бытовое использование керосина, а также попытка суицида путем самосожжения [15, 16].

Наибольшее число случаев лечения беременных с термическим ожогом кожи проанализировано в работах авторов из Ирана. Так, E. Rezaei et al. представили результаты ретроспективного исследования, проведенного в госпитале г. Мешхед (Иран) за тринадцатилетний период с 2000 г. по 2013 г., в которое были включены 48 беременных с тяжелым ожогом [17]. Срок гестации составил от 8 до 41 недели. Большинство пациенток (56,3%) находились во втором триместре беременности. Материнская смертность в данном исследовании составила 29,2%. Уровень материнской смертности в зависимости от триместра беременности следующий: 8 из 27 случаев (29,6%) во втором триместре и 6 из 13 случаев (46,2%) в третьем триместре беременности. Эти результаты указывают на повышение уровня материнской смертности с увеличением срока беременности. Самопроизвольный аборт наблюдался у 13 (27,1%) беременных, внутриутробная гибель плода у 8 (16,7%). В 41,7% случаев ожог был получен в результате суицидальной попытки, летальность в данной группе составила 60% (12 из 20 пациенток). Высокая летальность объясняется тем, что после попытки суицида путем самосожжения у пострадавших преобладают многофакторные поражения, когда термический ожог кожи утяжеляется поражением верхних дыхательных путей вследствие вдыхания горячего воздуха и продуктов горения. Данное обстоятельство способствует развитию полиорганной недостаточности, гипоксии, гипотензии и развитию фетоплацентарной недостаточности, что в итоге приводит к гибели матери и плода.

В ожоговом отделении больницы Имама Хомейни в г. Керманшахе (Иран) с 2012 г. по

2020 г. зарегистрированы 37 пациенток со средним сроком гестации $19,5 \pm 10,47$ недели [18]. У 15 (40,5%) беременных общая площадь ожога составила менее 25%, у 5 (13,5%) – 25-50%, у 17 (46%) – более 50%. Материнская смертность составила 43,2%. Самопроизвольный аборт наблюдался в 14 (37,8%), внутриутробная гибель плода в 7 (18,9%) случаях, преждевременные роды произошли у 4 (5,4%) беременных. Отмечена достоверная корреляция между материнской и перинатальной смертностью и площадью ожога.

В больнице г. Хилла (Ирак) с декабря 1999 г. по декабрь 2010 г. зарегистрировано 60 беременных с термическим ожогом кожи, 9 (15%) из них лечились амбулаторно, и 51 (85%) были госпитализированы в ожоговое отделение [19]. 16 пациенток (26,7%) находились в первом триместре беременности, 16 (26,7%) – во втором и 28 (46,6%) – в третьем. В 14 (23,3%) случаях проведено хирургическое лечение в виде некрэктомии и пересадки кожи. Умерли 22 пациентки (36,6%) и погибло 27 (45%) плодов. Авторы статьи придерживаются консервативного подхода к лечению ожоговой травмы на фоне беременности.

В региональном ожоговом центре в Нигерии за 6-летний период, с января 2009 г. по декабрь 2014 г., в стационар поступили 10 беременных с ожоговой травмой [16]. Большинство (90%) беременных женщин были в возрасте от 20 до 39 лет. Распределение гестационного срока было следующим: 6 (60%) – первый триместр и 4 (40%) – третий триместр. Средняя площадь ожога составляла 36,3%. Материнская и внутриутробная смертность составила 30% и 40% соответственно. Наиболее частой причиной смерти матерей был сепсис. Гибель плода отмечалась в 4 (40%) случаях, все беременные находились в первом триместре беременности. Это свидетельствует о том, что ожоговая травма на ранних сроках беременности является фактором риска самопроизвольных абортов.

Z. Masoodi et al. провели ретроспективное исследование 2217 пациентов с ожогом, которые были госпитализированы в отделение пластической, ожоговой и реконструктивной хирургии больницы г. Алигарх (Индия) в период с июля 2007 г. по июль 2011 г. [20]. Из них 954 (43%) были лицами женского пола, 685 находились в репродуктивном возрасте (15-45 лет), а 87 (9,1%) были беременны. Все пациенты получали стандартную помощь при ожоге, включая инфузионную терапию, уход за ранами, физиотерапию,

нутритивную поддержку, находились под наблюдением акушеров. В результате термической травмы умерли 19 (21,9%) беременных, из них 14 с площадью ожога более 50% поверхности тела. При такой площади ожога отмечалась также 100% гибель плода. В то же время у женщин с площадью ожоговых ран в пределах 31-50% гибель плода зарегистрирована в 62% случаев, а при ожоге менее 30% поверхности тела – лишь в 2,5% случаев.

Проведен проспективный анализ 30 беременных женщин с ожогом, находившихся на лечении в ожоговом отделении и отделении пластической хирургии г. Дакка (Бангладеш) с 2016 г. по 2017 г. [21]. В первом триместре беременности находились 2 (6,7%) пациентки, 13 (43,3%) – во втором и 15 (50%) – в третьем триместрах. Средняя площадь ожога составила $26,23 \pm 13,93\%$. Реанимационные мероприятия проводили по стандартным протоколам, некрэктомии и аутодермопластику в большинстве случаев выполняли после родоразрешения. Смерть матери констатирована в 13 (43,3%) случаях, гибель плода в 13 (43,3%) случаях (5 плодов вместе с матерью, 2 внутриутробно, 1 мертворождение, 5 абортов). Сопутствующая термоингаляционная травма привела к 100% материнской смертности. Основная причина смерти – септицемия (у 6 (46,2%) из 13 умерших беременных). Выписаны домой 17 (56,7%) пациенток: 8 с сохраненной беременностью и 9 со здоровыми детьми.

Проведено проспективное исследование 53 беременных с ожоговой травмой госпитализированных в больницу в Западной Бенгалии (Индия) в течение 2016-2018 гг. [22]. Наиболее частой причиной травмы были пламя и горячая жидкость. Большинство пациенток (62,3%) находились в третьем триместре беременности. Материнская смертность составила 18,9%, у всех умерших площадь ожога была более 50%. Ранний выкидыш отмечен у 7 (70%) из 10 беременных с термическим ожогом кожи в первом триместре беременности, внутриутробная гибель плода отмечена в 6 (66,7%) из 9 случаев во втором триместре беременности и в 18 (54,5%) из 33 случаев в третьем триместре.

Заслуживают внимания публикации авторов из г. Донецка [23-25]. Исследовалась группа пациенток, состоявшая из 29 беременных женщин, лечившихся в отделе восстановления репродуктивной функции и отделе термических поражений и пластической хирургии ИНВХ

им. В. К. Гусака за 12 лет. Средний возраст обожженных беременных женщин составил 27,8 года. В первом триместре беременности находились 14 (48,3%) пациенток, во втором – 8 (27,6%), в третьем – 7 (24,1%). Все пациентки получали комбинированную профилактику угрозы прерывания беременности с учетом срока беременности, а также препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток. При глубоком ожоге кожи выполнялась поэтапная некрэктомия и подготовка гранулирующей раны к оперативному восстановлению кожного покрова. 27 (93%) беременных в последующем были переведены с прогрессирующей беременностью в специализированные акушерские стационары. У 2 (7%) беременных с ожогом, полученным в III триместре беременности, произошли срочные роды, осложненные вторичной слабостью родовой деятельности.

Авторы из Узбекистана проанализировали результаты лечения 48 беременных женщин с термическим ожогом кожи II-III степени с площадью поражения от 20 до 85% поверхности тела [26]. У 27 (56,3%) обожженных диагностирована термобляционная травма. Беременность первой половины была у 21 (43,7%), второй половины – у 27 (56,3%) пациенток. У 23 (47,9%) беременных при поступлении диагностирован ожоговый шок. В результате проведенного лечения 3 (6,3%) беременных переведены с прогрессирующей беременностью в специализированные акушерские стационары. Роды у всех прошли в срок. У 5 (10,4%) беременных с ожогом кожи III степени, площадью 10-15% поверхности тела произошли срочные роды, осложненные вторичной слабостью родовой деятельности. Из поступивших женщин с глубоким ожогом более 20% поверхности тела у 13 (48,2%) первая половина беременности закончилась самопроизвольным выкидышем, преждевременные роды на 15-20 день после травмы имели место у 11 (40,7%) женщин и срочные роды – у 3 (11,1%). Из 48 беременных умерли 27 (56,3%).

В отечественной литературе найдена одна публикация, посвященная проблеме лечения термической травмы на фоне беременности [27]. Авторы представили краткий обзор литературы по данной проблеме и собственный опыт лечения пациентки с тяжелой комбинированной термической травмой и переломом костей таза, находившейся на 24 неделе беременности.

Заключение

Анализируя публикации по данной проблеме, следует заключить, что существуют большие трудности в оказании квалифицированной помощи беременным с термическим ожогом кожи. Каждый случай требует индивидуального подхода и участия врачей различных специальностей. Определяющими факторами исхода термической травмы для беременной и плода являются тяжесть ожога и срок гестации [5, 7, 9]. Необходимо отметить также наличие выраженного психоэмоционального стресса у пациенток. Психологические и эмоциональные переживания связаны со стрессовой ситуацией, переживанием за исход беременности и косметическими последствиями ожога [24].

Таким образом, вопросы оказания лечебной помощи беременным с термическим ожогом кожи требуют более тщательного изучения экспериментального и клинического характера и разработки единых подходов (стандартизации) к местному и общему лечению.

Литература

1. Часнойть, А. Ч. Организация комбустиологической помощи в Республике Беларусь: настоящее и перспективы развития / А. Ч. Часнойть // Комбустиология [Электронный ресурс]. 2021. № 65/66. Режим доступа: <http://combustiology.ru/journal/sbornik-tezisov-foruma-kombustologii-rossii-chast-vtoraya/>. Дата доступа: 12.02.2024.
2. Ковальчук-Болбатун, Т. В. Термический ожог кожи в позднем периоде беременности у экспериментальных животных: состояние системы «мать-плод» / Т. В. Ковальчук-Болбатун, С. М. Смотрин // Проблемы здоровья и экологии. 2021. Т. 18, № 4. С. 114–120. doi: [10.51523/2708-6011.2021-18-4-15](https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-15)
3. Щукина, Е. Г. Самоорганизация системы «мать-дитя» под влиянием стресса / Е. Г. Щукина, С. Л. Соловьева // Мир психологии. 2008. № 4. С. 112–120.
4. Стрижаков, А. Н. Ранние сроки беременности: осложнения и прогнозирование перинатальных исходов / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012. Т. 11, № 5. С. 5–12.
5. Agarwal, P. Thermal injury in pregnancy: predicting maternal and fetal outcome / P. Agarwal // Indian J. Plast. Surg. 2005. Vol. 38, N 2. P. 95–99.
6. Burn injury in pregnancy: review / F. Uygur [et al.] // Turkiye Klinikleri J. Gynecol. Obst. 2009. Vol. 19, N 1. P. 38–41.
7. Mehta, H. Impact on fetal outcome following burns in pregnancy / H. Mehta, P. Wasadikar // Int. Surg. J. 2021. Vol. 8, N 5. P. 1454–1457.
8. Pregnancy and burns: experience of a university hospital burn unit / J. Ferreira Leite [et al.] // Brazilian J. Plastic

- Surg. 2018. Vol. 33, N 3. P. 423–427.
9. Ожоги у беременных: распространенность, структура, исходы / В. А. Соколов [и др.] // Воен.-мед. журн. 2016. Т. 337, № 7. С. 38–43.
 10. Experience in management of burn injury during pregnancy in a burn unit / I. Correia-Sá [et al.] // J. Burn Care Res. 2021 Mar. Vol. 42, N 2. P. 232–235.
 11. Severe burn injury in late pregnancy: a case report and literature review / Y. Shi [et al.] // Burns Trauma. 2015. Vol. 3. P. 2.
 12. Травмы у беременных: современные аспекты проблемы (обзор литературы) / З. Д. Каримов [и др.] // Неотлож. мед. помощь. 2013. № 1. С. 33–37.
 13. Burns during pregnancy: implications for maternal-perinatal providers and guidelines for practice / P. Parikh [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. 2015 Oct. Vol. 70, N 10. P. 633–643.
 14. Huls, C. K. Trauma in pregnancy / C. Huls, C. Detlefs // Semin. Perinatol. 2018 Feb. Vol. 42, N 1. P. 13–20.
 15. Epidemiology of burn injuries during pregnancy in Tehran, Iran / A. Mehdizadeh [et al.] // Ann. Burns Fire Disasters. 2002 Dec. Vol. 15, N 4. P. 163–169.
 16. Burn injuries in pregnancy in a regional burns center in Nigeria: Presentation, maternal and fetal outcome / C. G. Ogbogu [et al.] // Burns Open. 2018 Jan. Vol. 2, N 1. P. 53–58.
 17. Acute Burns during Pregnancy: A Retrospective Study / E. Rezaei [et al.] // J. Midwifery Rep. Health. 2016 Jan. Vol. 4, N 1. P. 540–543.
 18. Maternal and fetal outcome of burn during pregnancy: 3rd report from Kermanshah, Iran / M. S. Seyedzadeh [et al.] // Int. J. Burns Trauma. 2021 Apr. Vol. 11, N 2. P. 90–95.
 19. Hatef, M. B. Burn in pregnancy (a prospective study of 60 pregnant burned women with thermal injuries) / M. B. Hatef // Kufa Med. J. 2012. Vol. 15, N 1. P. 37–43.
 20. Pregnancy in burns: maternal and fetal outcome / Z. Masoodi [et al.] // Indian J. Burns. 2012 Jan. Vol. 20, N 1. P. 36–41.
 21. Khondker, S. N. Maternal and fetal outcome of burn with pregnancy: a prospective observational study at a tertiary burn hospital / S. N. Khondker, S. M. Mohiuddin, R. Awwal // J. Surg. Res. 2021 Nov. Vol. 4, N 4. P. 765–777.
 22. Bar, S. Evaluation of fetomaternal outcome in pregnancy with burn injury: A prospective observational study / S. Bar, D. Biswas, A. Pal // Int. J. Clin. Obstet. Gynaecol. 2019. Vol. 3, N 3. P. 33–35.
 23. Тактика ведения беременных с термическими поражениями / А. В. Чурилов [и др.] // Скорая мед. помощь. 2006. № 3. С. 100–101.
 24. Тактика ведения беременных с термическими поражениями кожных покровов в зависимости от триместра беременности / А. В. Чурилов [и др.] // Тавр. мед.-биол. вестн. 2015. Т. 18, № 1. – С. 138–140.
 25. Комплексное лечение термических поражений у беременных / А. В. Чурилов [и др.] // Вестн. неотлож. и восстанов. медицины. 2005. Т. 6, № 2. С. 272–275.
 26. Исходы беременности при термической травме / Г. Б. Арзиева [и др.] // Неотлож. хирургия им. И. И. Джанелидзе. 2021. № 1, прил. С. 9.
 27. Ковалев, В. О. Тяжелая термическая травма у беременных: обзор литературы и клинический случай / В. О. Ковалев, И. И. Бердников // Экстрим. медицина. 2016. Т. 5, № 2. С. 309–317.

Поступила 28.11.2023 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Chasnoyt ACh. Organization of combustiologiy care in the Republic of Belarus: present and prospects of development. *Kombustiolgiya*. 2021;(65-66). Available from: <http://combustiolog.ru/journal/sbornik-tezisev-foruma-kombustiolgii-rossii-chast-vtoraya/>. [Accessed 12th February 2024]. (In Russ.)
2. Kovalchuk-Bolbatun TV, Smotrin SM. Thermal skin burns in late gestation in experimental animals: the state of the mother-fetus system. *Problemy Zdorov'ya Ekologii*. 2021;18(4):114-20. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2021-18-4-15
3. Shchukina EG, Solovyeva SL. Self-organization of the mother-child system under the influence of stress. *Mir Psikhologii*. 2008;(4):112-20. (In Russ.)
4. Strizhakov AN, Ignatko IV. Early pregnancy: complications and prediction of perinatal outcomes. *Vopr Ginekologii Akusherstva Perinatologii*. 2012;11(5):5-12. (In Russ.)
5. Agarwal P. Thermal injury in pregnancy: predicting maternal and fetal outcome. *Indian J Plast Surg*. 2005;38(02):95-9. doi: 10.4103/0970-0358.19774
6. Uygur F, Öksüz S, Sever C, Alagöz Ş. Burn injury in pregnancy: review. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2009;19(1):38-41.
7. Mehta H, Wasadikar P. Impact on fetal outcome following burns in pregnancy. *Int Surg J*. 2021;8(5):1454-7. doi: 10.18203/2349-2902.isj20211806
8. Ferreira Leite J, Fernandes EL, Takassi GF, De Oliveira AF, Ferreira LM. Pregnancy and burns: experience of a university hospital burn unit. *Brazilian J Plastic Surg*. 2018;33(3):423-7. doi: 10.5935/2177-1235.2018RBCP0158
9. Sokolov VA, Abashin VG, Admakin AL, Petrachkov SA, Stepanenko AA. Burns in pregnant women: prevalence, patterns, and outcomes. *Voen-Med Zhurn*. 2016;337(7):38-43. (In Russ.)
10. Correia-Sá I, Marques M, Horta R, Costa-Ferreira A, Rodrigues AG, Silva Á, et al. Experience in management of burn injury during pregnancy in a burn unit. *J Burn Care Res*. 2021 Mar;42(2):232-5. doi: 10.1093/jbcr/iraa141
11. Shi Y, Zhang X, Huang BG, Wang WK, Liu Y. Severe burn injury in late pregnancy: a case report and literature review. *Burns Trauma*. 2015;3:2. doi: 10.1186/s41038-015-0002-z
12. Karimov ZD, Zhabborov UU, Abdikulov BS, Khusankhodzhaeva MT. Trauma in pregnant women: current aspects of the problem (literature review). *Neotlozh Med Pomoshch*. 2013;(1):33-7. (In Russ.)
13. Parikh P, Sunesara I, Lutz E, Kolb J, Sawardecker S, Martin JN. Burns during pregnancy: implications for maternal-perinatal providers and guidelines for practice. *Obstet Gynecol Surv*. 2015 Oct;70(10):633-43. doi: 10.1097/OGX.0000000000000219

14. Huls CK, Detlefs C. Trauma in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2018 Feb;42(1):13-20. doi: 10.1053/j.semperi.2017.11.004
15. Mehdizadeh A, Akbarian A, Samareh Pahlavan P, Tavajjohi S, MacKay Rossignol A, Alaghebandan R, et al. Epidemiology of burn injuries during pregnancy in Tehran, Iran. *Ann Burns Fire Disasters.* 2002 Dec;15(4):163-9.
16. Ogbogu CJ, Uduzue A, Anetekhai WI, Agunwa CC. Burn injuries in pregnancy in a regional burns center in Nigeria: Presentation, maternal and fetal outcome. *Burns Open.* 2018 Jan;2(1):53-8. doi: 10.1016/j.burnso.2017.11.001
17. Rezaei E, Beiragi-Toosi A, Aliakbarian H, Alijani HR, Shariat-Gonabadi G. Acute Burns during Pregnancy: A Retrospective Study. *J Midwifery Rep Health.* 2016 Jan;4(1):540-3. doi: 10.22038/jmrh.2016.6123
18. Maternal and fetal outcome of burn during pregnancy: 3rd report from Kermanshah, Iran. *Int J Burns Trauma.* 2021 Apr;11(2):90-5.
19. Hatef MB. Burn in pregnancy (a prospective study of 60 pregnant burned women with thermal injuries). *Kufa Med J.* 2012;15(1):37-43.
20. Zulqarnain M, Imran A, Mohammed K, Ansarul H. Pregnancy in burns: maternal and fetal outcome. *Indian J Burns.* 2012 Jan;20(1):36-41. doi: 10.4103/0971-653X.111780
21. Khondker SN, Mohiuddin SM, Awwal R. Maternal and fetal outcome of burn with pregnancy: a prospective observational study at a tertiary burn hospital. *J Surg Res.* 2021 Nov;4(4):765-7. doi: 10.26502/jsr.10020189
22. Bar S, Biswas D, Pal A. Evaluation of fetomaternal outcome in pregnancy with burn injury: A prospective observational study. *Int J Clin Obstet Gynaecol.* 2019;3(3):33-5. doi: 10.33545/gynae.2019.v3.i3a.09
23. Churilov AV, Kushnir SV, Popandopulo AD, Shmatko LP. Management of pregnant women with thermal injuries. *Skoraya Med Pomoshch.* 2006;(3):100-1. (In Russ.)
24. Churilov AV, Fistol EYa, Kushnir SV, Mikhaylichenko VYu, Dzhelomanova SA. Management of pregnant women with thermal skin lesions depending on the trimester of pregnancy. *Tavr Med-Biol Vestn.* 2015;18(1):138-40. (In Russ.)
25. Churilov AV, Fistol EYa, Lomykin IA, Grin VK. Complex treatment of thermal lesions in pregnant women. *Vestn Neotlozh Vosstanov Meditsiny.* 2005;6(2):272-5. (In Russ.)
26. Arzieva GB, Khakimov EA, Karabaev KhK, Mizamov FO, Mustafakulov IB, Ergashev AF. Pregnancy outcomes in thermal trauma. *Neotlozh Khirurgiya im II Dzhanelidze.* 2021;(1 Pril):9. (In Russ.)
27. Kovalev VO, Berdnikov II. Severe thermal trauma in pregnant women: a review of the literature and a clinical case study. *Ekstrim Meditsina.* 2016;5(2):309-17. (In Russ.)

Submitted 28.11.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

Т.В. Ковальчук-Болбатун – к.м.н., ассистент 2-й кафедры хирургических болезней, Гродненский государственный медицинский университет,

e-mail: 7881632@mail.ru – Ковальчук-Болбатун Татьяна Викторовна;

Д.Д. Стасевич – студентка 4 курса педиатрического факультета, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

T.V. Kovalchuk-Bolbatun – Candidate of Medical Sciences, lecturer of the 2nd Chair of Surgical Diseases, Grodno State Medical University,

e-mail: 7881632@mail.ru – Tat'yana V. Kovalchuk-Bolbatun;

D.D. Stasevich – the 4th-year student of the Pediatric Faculty, Grodno State Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.15>

Современный ассортимент вспомогательных веществ для получения пленочных покрытий таблеток

О.М. Хишова, И.А. Савков

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 15-24.

Modern assortment of excipients for obtaining film coatings of tablets

O.M. Khishova, I.A. Savkov

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

Vestnik VGMU. 2024;23(1):15-24.

Резюме.

В статье представлены обобщенные литературные данные о пленкообразователях, применяемых в составе пленочных покрытий таблеток. Показано, что в составе пленочных таблеточных покрытий могут использоваться водорастворимые, растворимые в желудке, растворимые в кишечнике и нерастворимые пленкообразователи. Проведен анализ данных о пленкообразователях и других вспомогательных веществах в составе пленочных таблеточных покрытий. Пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в воде, спиртах этиловом и изопропиловом, ацетоне или метиленхлориде. Показано применение для получения пленочных таблеточных покрытий готовых оптимизированных систем. Их применение позволяет сократить время получения покрытия и повысить его микробиологическую чистоту. В составе пленочных таблеточных покрытий используются различные вспомогательные вещества: пластификаторы, которые улучшают их эластичность, красители для получения цветных пленок и др.

Ключевые слова: пленкообразователи, таблетки, пленочные покрытия, пластификаторы, красители, пигменты.

Abstract.

The article presents summarized literature data on film formers used in the composition of tablets film coatings. It has been shown that water-soluble, gastric juice-soluble, intestinal fluids-soluble and insoluble film-forming agents can be used in film tablet coatings. Data analysis of film formers and other auxiliary substances in the composition of film tablet coatings has been carried out. Film formers are applied to tablets in the form of solutions in water, ethyl and isopropyl alcohol, acetone or methylene chloride. The application of optimized ready-made systems for producing film tablet coatings has been shown. Their use makes it possible to reduce the time of obtaining a coating and to increase its microbiological purity. Various auxiliary substances are used in the composition of film tablet coatings: plasticizers that improve their elasticity, dyes for producing colored films, etc.

Keywords: film formers, tablets, film coatings, plasticizers, dyes, pigments.

Введение

На сегодняшний день существуют различные таблеточные покрытия и способы их нанесения.

Целями нанесения таблеточных покрытий являются: защита таблеток от экстремальных факторов окружающей (температура, влажность)

и внешней среды (ударов, истирания). Также с помощью нанесения таблеточных покрытий можно регулировать скорость и место высвобождения действующих веществ (ДВ), можно пролонгировать и модифицировать их эффект. Нанесение покрытий на таблетку улучшает их товарный вид и вкусовые свойства.

В настоящее время применяются различные способы и технологии нанесения таблеточных покрытий. В соответствии с принятой классификацией выделяют дражированные, прессованные, плёночные покрытия [1, 2].

Дражированные покрытия являются одними из старейших. Для их получения необходимо использование дражировочных котлов или обдукторов. Они бывают различной формы: шарообразной, эллипсоидной и грушевидной.

В эллипсоидных обдукторах самые высокие показатели загрузки, давления на таблетку и скорость нанесения покрытия.

Первые дражированные покрытия были сахарно-мучными. В качестве вспомогательных веществ для их получения использовали сахарный сироп в концентрации 60-70%, муку пшеничную, магния карбонат. Недостатками таких покрытий являлись их растрескивание и, как следствие, непродолжительный срок годности, значительное увеличение средней массы таблеток [1].

Далее, профессором Пашневым П.Д. (Харьков) был предложен суспензионный состав и метод нанесения дражированных покрытий. Данный состав и метод нанесения дражированных покрытий обеспечили их стабильность и увеличение срока годности таблеток, однако при их нанесении также происходит значительное увеличение средней массы таблеток [1].

Нанесение таблеточных покрытий прессованием (прессованные, сухие) – это метод получения таблетки «внутри таблетки». Для их получения используются роторные таблеточные машины, имеющие два ротора. Первый ротор предназначен для получения ядра таблетки, второй – для нанесения прессованного покрытия. Такие покрытия хорошо себя зарекомендовали для таблеток, в состав которых в качестве ДВ входят антибиотики, гормоны, ферменты. Недостатком прессованных покрытий является возможность нарушения центровки ядра таблеток при их получении, что приводит к увеличению некачественно нанесенных покрытий и увеличению бракованной продукции [1].

Наиболее современным и перспективным типом таблеточных покрытий являются плёночные, которые представляют собой тонкую плёнку (0,05-0,2 мм), которая образуется на таблетке после высыхания нанесённого на неё раствора плёнкообразующего вещества [3, 4]. Важными преимуществами данных покрытий являются возможность избирательной растворимости та-

блеток в желудке или кишечнике; регулирование скорости адсорбции ДВ; сохранение физических, химических и механических свойств таблеток при их нанесении; сохранение первоначальных геометрических параметров таблеток, их формы; уменьшение массы объема пленочного покрытия по сравнению с дражированным и прессованным; интенсификация производства и сокращение производственных площадей [1].

Для получения пленочных покрытий применяют способы: погружения ядер-таблеток в раствор пленкообразователя, нанесение пленочного покрытия в кипящем (псевдоожиженном) слое и дражировочном котле.

Целью данных исследований является характеристика и номенклатура современных плёнкообразователей и других вспомогательных веществ, применяемых для получения плёночных таблеточных покрытий.

Материал и методы

Материалами исследования являлись публикации в научно-практических журналах, содержащие информацию о пленкообразователях, применяемых для получения пленочных таблеточных покрытий. При подготовке статьи использован Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь, содержащий информацию о составах пленочных покрытий для таблеток.

Результаты и обсуждение

Плёночные покрытия получают разными способами. Они имеют различные составы, отличаются по толщине, прочности, эластичности и другим характеристикам.

Предъявляется ряд требований к пленкообразователям для получения таблеточных покрытий: они должны быть безвредны для организма человека; иметь хорошую растворимость в воде либо в органических растворителях; обладать оптимальными пленкообразующими свойствами; должны быть химически индифферентны, а также устойчивыми при длительном хранении (сохранять прочность, эластичность и растворимость) [1].

В составе многих пленочных покрытий используются полимеры, пластификаторы, красители, растворители (носители).

При разработке составов необходимо учитывать внешние характеристики готовой таблетки,

функциональные характеристики самого покрытия, а также технологичность нанесения покрытия.

Полимеры для получения пленочных покрытий должны иметь растворимость в различных растворителях для вариативности состава готовой лекарственной формы и обеспечения растворимости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ).

Наиболее распространенными полимерами для пленочных покрытий являются эфиры целлюлозы, особенно гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) и гидрооксипропилцеллюлоза (ГПЦ). На их основе получают немного липкие покрытия. ГПМЦ инертна по отношению к большинству ДВ и вспомогательных веществ, растворима в воде в любых соотношениях с образованием прозрачной жидкости с различной вязкостью. Кроме того, полученные растворы ГПМЦ устойчивы по отношению к различным рН и при высыхании образуют твердую, упругую плёнку [5-7].

ГПМЦ входит в состав готовых композиций для получения пленочных покрытий совместно с различными пластификаторами, пигментами, красителями. Такие композиции позволяют сократить время нанесения покрытий и улучшить их качество [5].

Также применяют метилцеллюлозу (МЦ), она может замедлять растворимость ДВ.

Альтернативой эфирам целлюлозы являются акриловые сополимеры, такие как метакриловые и метилметакриловые сополимеры, виниловые полимеры (поливиниловый спирт (ПВС)).

Полимеры в составе пленочных покрытий могут использоваться как по отдельности, так и в комбинациях для получения необходимого профиля. При использовании комбинаций необходимо определить их оптимальные соотношения концентраций для получения необходимого профиля высвобождения.

Примером является смесь нерастворимого в воде полимера этилцеллюлозы и растворимой в воде ГПМЦ, которая может быть использована для контролируемого высвобождения ДВ. Исследования показали, что при содержании ГПМЦ в смеси менее 24% профиль высвобождения будет зависеть от скорости проникновения воды в покрытие. А это, в свою очередь, является определяющим фактором при выборе соотношения концентраций полимеров в смеси. Важным показателем для полимеров является их молекулярная масса, которая учитывается при выборе способа нанесения покрытия. Молекулярная масса поли-

меров оказывает значительное влияние на свойства покрытий, такие как вязкость, механическая прочность, эластичность пленки [8].

Примерами пластификаторов в составе пленочных покрытий являются глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, триацетин, сложные эфиры лимонной кислоты (триэтилцитрат), сложные эфиры фталевой кислоты (триэтилфталат). Пластификаторы позволяют улучшить эластичность покрытия, а также улучшают адгезию пленочного покрытия к ядру. При взаимодействии пластификатора с полимером может снижаться минимальная температура пленкообразования. Также необходимо учитывать совместимость пластификатора с полимером. Это, в свою очередь, поможет обеспечить устойчивость покрытия при хранении [9].

В научной литературе приведены примеры влияния концентрации пластификатора на физико-химические свойства пленочного покрытия и на высвобождение ДВ из таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Например, высокое содержание пластификатора может снижать высвобождение метопролола из микросфер, покрытых Eudragit RS, и улучшить стабильность высвобождения теofilлина из покрытых микросфер при хранении [10].

Доказано влияние вида пластификатора на скорость высвобождения ДВ. Высвобождение пропранолола из микросфер, покрытых смесью этилцеллюлозы и Eudragit L100-55, происходит быстрее при использовании гидрофильного пластификатора триэтилцитрата, чем при использовании гидрофобного дибутилсебацата [8].

В составе пленочных покрытий могут содержаться красители, которые применяют для улучшения внешнего вида лекарственной формы или для идентификации лекарственной формы. Дополнительно с помощью красителей могут быть улучшены некоторые физические свойства покрытия, такие как влагуустойчивость.

Красители могут быть водорастворимыми и нерастворимыми пигментами. Водорастворимые красители нельзя применять в пленочных покрытиях, приготовленных на органических растворителях. Их можно вводить в водные растворы пленкообразователей.

Более часто в составе пленочных покрытий используют нерастворимые пигменты, так как они помогают снизить водопроницаемость покрытия, реже влияют на биодоступность ДВ. Они также могут быть использованы в качестве

наполнителей для увеличения общего содержания твердой фазы в покрывающей дисперсии без нежелательного увеличения вязкости [8].

Растворителями для пленочных покрытий могут быть спирты, кетоны, сложные эфиры, хлорированные углеводороды и вода [11].

Растворители помогают нанесению пленочного покрытия на поверхность ядра-таблетки. Должно быть хорошее взаимодействие между растворителем и полимером для обеспечения оптимальных свойств пленки для высыхания покрытия. Важной функцией растворителя является обеспечение контролируемого распределения полимера на поверхности ядра таблетки для получения однородного покрытия.

Пленочные покрытия таблеток бывают водорастворимыми, растворимыми в желудочном или кишечном соке. Могут быть также нерастворимыми [2, 3, 8].

Водорастворимые покрытия растворимы в воде и желудочном соке.

Для получения водорастворимых покрытий применяют макроголы и поливинилпирролидон в виде 20-30% растворов в 50-90% этиловом или изопропиловом спиртах, МЦ и натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы в виде 4-7% растворов [1].

Применяют также для получения водорастворимых пленочных покрытий оптимизированные готовые системы, выпускаемые в виде порошка. Перед нанесением на таблетки порошок достаточно диспергировать в воде. Это сокращает время приготовления суспензии, не требует использования органических растворителей и снижает риск контаминации [2, 5].

Такие системы стандартизованы, с их помощью получают качественные пленочные покрытия на таблетках.

Пример: «Орадгу» фирма «Колоркон» (Англия); «Авантиа Прайм» фирма «АйЭсПи» (США), состоят из ГПЦ или ГПМЦ, пластификаторов макрогола 400, полисорбата 80, титана диоксида, талька [12].

Сепифильм 752 фирмы «Септик» (Франция) – смесь 35% ГПМЦ, 10% полиоксил -40-стеарата, 20% титана диоксида и 35% микрокристаллической целлюлозы [12].

С помощью перечисленных пленкообразователей образуется более равномерная эластичная глянцева пленка.

К водным или органическим пленочным составам на основе производных целлюлозы может добавляться Плаздон S-630 в количестве 5-50%

для улучшения пластичности пленки, увеличения стабильности цвета и адгезии оболочки к гидрофобной поверхности таблетки [12].

Водорастворимые пленочные покрытия позволяют защитить таблетки от механических повреждений, защитить ДВ таблеток от окисления кислородом или углекислым газом воздуха. Но такие покрытия не могут защитить таблетки от повышенной влажности. Ещё один их недостаток – они начинают распадаться в ротовой полости, а это ограничивает сферу их применения [13].

Растворимые в желудке пленочные покрытия нерастворимы в воде, но растворимы в желудочном соке. Пленочные покрытия, растворимые в желудочном соке, обеспечивают всасывание ДВ в желудке. Они маскируют неприятный вкус и запах, устраняют всасывание ДВ в ротовой полости [14].

Для их получения используются полимеры, имеющие в молекуле заместители основного характера, главным образом, аминогруппы, парааминобензоаты сахаров. Примерами таких пленкообразователей являются бензиламиноцеллюлоза, диэтиламиноцеллюлоза, парааминобензоаты глюкозы, фруктозы [14, 15].

Широко применяются также лаковые покрытия на основе сополимеров алифатических эфиров акриловой и метакриловой кислот под названием «Ойдрагит» фирмы «Рем Фарма» (Германия) [14, 15].

В желудке растворяется «Ойдрагит» марки Е (сополимер диметиламиноэтилметакрилата катионного характера и нейтральных эфиров метакриловой кислоты). Пленкообразователи, растворимые в желудке, наносят на таблетки в виде растворов в спиртах этиловом, изопропиловом, ацетоне или метилхлориде. Покрытия могут быть бесцветными и цветными [16].

В состав бесцветного покрытия входит тальк или магния стеарат, которые при нанесении оболочки снижают липкость высыхающей лаковой пленки и способствуют образованию гладкой поверхности [10, 16].

При приготовлении цветной суспензии в растворитель вносят титана диоксид или другие пигменты (3% от массы суспензии), тальк и стеарат магния (4%) и перемешивают [14].

Далее добавляют макрогол (0,5%), растворенный в воде в соотношении 1:2, перемешивают и вводят в 4-8% раствор «Ойдрагита Е» с последующей гомогенизацией. В цветной суспензии стеарат магния замедляет ее осаждение. Титана

диоксид обеспечивает непрозрачность оболочки. Различными соотношениями титана диоксида и других пигментов достигаются разнообразные оттенки покрытия. Макроголы от 600 до 20000 используются в качестве полирующих веществ [17].

Кишечнорастворимые пленочные покрытия высвобождают ДВ таблеток в кишечнике. Они также защищают ДВ от воздействия ферментов желудочного сока, предохраняют слизистую от раздражающего действия веществ, локализуют действие, обладают самым высоким влагозащитным эффектом. Представляют собой высокомолекулярные соединения со свойствами полиэлектролитов с большим числом карбоксильных групп. Растворы кишечнорастворимых пленкообразователей готовят на основе этилового и изопропилового спиртов, ацетона [6, 18].

Для их получения применяют природные вещества: карнаубский воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт [1].

Синтетические продукты: стеариновая кислота в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрана, ГПМЦ, ацетилфталилцеллюлоза (АФЦ), моносукцинаты ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозы, сополимеры анионного характера метакриловой кислоты и метилметакрилата («Ойдрагит L и Ойдрагит S») [1, 2, 19, 20].

Ойдрагит L растворимы в кишечном соке при pH от 6 и выше, Ойдрагит S – при pH выше 7.

Пример: «Ойдрагит L30D» представляет собой 30% водную дисперсию сополимера метакриловой кислоты и этилакрилата с добавлением в качестве эмульгаторов 0,7% натрия лаурилсульфата и 2,3% твина-80, перед нанесением разбавляют водой. Для получения окрашенных оболочек в растворы добавляют пигменты и красители. Для повышения эластичности пленки вводят пластификаторы в количестве 10% от содержания сухого пленкообразователя [6, 19].

На основе акриловых сополимеров выпускаются готовые системы кишечнорастворимых покрытий «Адвантика Пэфомэнс». Основной композиции «Экрил-Изи» фирмы «Колоркон» является «Ойдрагит L100-55» («Ойдрагит L30D», высушенный в распылительной сушилке»). «Экрил-Изи» содержит также тальк, титана диоксид и пластификатор триэтилцитрат. Перед применением система диспергируется в воде с добавлением антивспенивателя: 30% симетиконовой эмульсии [1, 20].

Кишечнорастворимые покрытия выдерживают (2-4 часа и более) воздействие желудочного сока, что позволяет таким таблеткам в неизменном виде пройти через желудок. В кишечном соке они распадаются в течение 1 часа, обеспечивая высвобождение активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в кишечнике [6].

В настоящее время применяются пленочные защитные покрытия на основе готовых композиций «Спектра бленд» защитный кишечнорастворимый и Hypromellose (на основе ГПМЦ), а также Eudragit L30D (30% водная дисперсия сополимера метакриловой кислоты и этилового эфира акриловой кислоты) [5, 19-21].

Разработан алгоритм нанесения пленочного покрытия (составы приведены выше), который рассматривает технологию получения таких покрытий, как многостадийный процесс. Этот процесс состоит из изучения свойств таблеток-ядер и физико-химических свойств пленкообразующих композиций и пленок на их основе; исследования адгезии пленкообразующих композиций и таблеток-ядер, определения оптимальных технологических режимов нанесения оболочки [19].

Нерастворимые пленочные покрытия нерастворимы ни в воде, ни в физиологических жидкостях. Они защищают таблетки от механических повреждений и воздействия атмосферной влаги, пролонгируют действие веществ.

К пленкообразователям для получения нерастворимых пленочных покрытий относятся этилцеллюлоза (ЭЦ), монолаурат полиэтиленсорбита, поверхностно-активные вещества, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с низким содержанием четвертичных аммониевых групп Ойдрагит RL, Ойдрагит RS, нейтральный по характеру сополимер этилакрилата и метилакрилата Ойдрагит NE [1, 6, 19].

Для получения нерастворимых оболочек используются готовые системы пленочных покрытий: «Шюрелиз» фирмы «Колоркон» и «Адвантия Прайм» на основе ЭЦ. Скорость высвобождения АФИ из таблетки зависит от толщины пленки [19].

Нерастворимые пленочные покрытия обеспечивают медленное, постепенное высвобождение ДВ. Высвобождение ДВ из таблеток с нерастворимым пленочным покрытием происходит за счёт их диффузии через плёнку в сторону ЖКТ под влиянием разности концентраций (растворение в проникших через поры пищеварительных соках) или за счёт разрыва оболочки

(происходит увеличение объёма таблетки) [1, 23-26].

Таким образом, высвобождение ДВ из таблеток, покрытых плёночными оболочками, может происходить в различных отделах ЖКТ. Это позволяет, в свою очередь, модифицировать их эффект: добиться замедленного высвобождения или пролонгирования терапевтического эффекта [1, 6, 26-29].

Современные плёночные покрытия для таблеток. Копроцессные наполнители для производства таблеток

Группа покрытий SheffCoat™ на основе ГПМЦ – наиболее часто применяемые покрытия. Могут содержать целый спектр разнообразных пластификаторов. Их можно подобрать с учётом нормативных требований и совместимости с АФИ [24].

SheffCoat™ HS – покрытие на основе ГПМЦ с повышенной эластичностью и адгезией плёнки. Особенно подходит для покрытия мягких таблеток (ядро таблетки не должно размываться во время нанесения покрытия), рекомендовано для чувствительных к влаге АФИ.

ГПЦ улучшает эластичность и повышает адгезию плёнки. ГПЦ позволяет увеличить вязкость при более высокой скорости нанесения за счёт небольшого снижения содержания твёрдых веществ в суспензии распылителя.

SheffCoat™ Plus C – особый вид покрытия на основе ГПМЦ, рекомендован для применения, когда следует избегать длительного воздействия тепла и влаги. Наносят в виде суспензии с концентрацией выше 15%. В состав покрытия также входят углеводы – лактоза, полидекстроза и крахмал [30].

SheffCoat™ Glide – это копроцессная композиция ГПМЦ с пластификатором. Обеспечивает отличное скольжение готовой таблетки. Это также специальная разработанная рецептура покрытия с ГПМЦ, предназначенная для облегчения проглатывания крупных таблеток или таблеток неправильной формы [30].

SheffCoat™ Enhance – композиция на основе ГПМЦ с ароматизаторами. Данное плёночное покрытие получается однородным и достаточно прочным, позволяет также придать таблетке определённый аромат и вкус [30].

SheffCoat™ MP – это сочетание ГПМЦ с дополнительным плёнкообразователем ПВС. За

счёт этого получается достаточно прочное и эластичное покрытие. Данное покрытие можно наносить при более низких температурах и за более короткий промежуток времени. Полностью состоит из компонентов на растительной основе, не содержит ГМО [30].

SheffCoat™ CG – прозрачное покрытие с хорошей адгезией и высокой эластичностью на основе ГПМЦ с добавлением глицерина. Используется для применения в водных или водно-спиртовых системах с содержанием твёрдого вещества 8-12%. Водно-спиртовые системы рекомендованы для чувствительных к влаге компонентов [30].

Группа покрытий SheffCoat™ на основе поливинилового спирта

Такие покрытия характеризуются более высокими адгезионными свойствами и эффективностью, чем покрытия на основе ГПМЦ. Наносятся в виде 20% суспензий путём распыления.

При применении таких покрытий параметры растворения таблеток не изменяются по сравнению с покрытиями на основе ГПМЦ. Они также способствуют идеальному «скольжению» в процессе упаковки в полимерные контейнеры и блистеры [25, 30].

В состав покрытий на основе ПВС может вводиться лецитин. Он обеспечивает влагозащитный эффект таких покрытий.

Для кишечнорастворимых плёночных покрытий используются энтеросолюбильные покрытия на основе акрилатного сополимера, из которых высвобождаются ДВ при определённом значении рН.

Разработаны составы таких покрытий, которые представляют собой порошковые композиции, предназначенные для целенаправленной доставки ДВ. Высвобождение ДВ, при использовании кишечнорастворимого покрытия SheffCoat™ ENT, зависит от значений рН и характеризуется воспроизводимыми показателями замедленного действия. В составе покрытий можно применять различные пластификаторы для придания им эластичности. В составе плёночных покрытий могут быть различные красители, разрешённые к медицинскому применению [30].

Разработано новое плёночное покрытие без диоксида титана (краситель) SheffCoat™ TF. Эта новая готовая система без красителя предназначена для смешивания и нанесения с использова-

нием стандартного оборудования. Его применяют как традиционное белое покрытие. В состав покрытия можно добавлять синтетические или природные пигменты для получения визуально привлекательных цветных таблеток [30].

Фирма Cologson (США) выпускает композицию на основе ПВС низкомолекулярного под торговым названием Opadry AMB, Opadry 200. Эта оболочка предохраняет ДВ таблетки от влаги воздуха и способствует их высвобождению, сохраняет время распадаемости [5, 22]. В составе данной композиции, кроме ПВС, содержатся регуляторы адгезии (тальк, соевый лецитин), пигменты (светозащитные вещества: оксиды, лаки, титана диоксид), стабилизатор (ксантановая смола). Их присутствие в составе покрытия Opadry AMB способствует повышению стабильности лекарственного препарата, увеличению срока годности и упрощению упаковки [5, 22].

Фирма BAST (Германия) разработала композицию под торговым названием Kollicoat IR White, содержащую привитой сополимер полиэтиленгликоля (25%) и ПВС (25%). Это окрашенные системы для немедленного высвобождения ДВ, такие как Kollicoat IR Yellow, Kollicoat IR Black, Kollicoat IR Brilliant Blue. Второй выведенный на рынок продукт фирмы BAST (Германия) – Kollicoat Protect, сочетание Kollicoat IR с ПВС. Это покрытие обеспечивает прекрасную защиту от влаги и при необходимости маскирует неприятный вкус [5, 26].

На сегодняшний день известна плёнкообразующая композиция, предназначенная для нанесения на таблетки, которая включает в свой состав водорастворимый плёнкообразователь, а именно ГПЦ, ГПМЦ, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, модифицированный крахмал [31].

Также данная композиция включает одно и более гидрофобных веществ, таких как природный воск растительного, или животного происхождения, или синтетический воск. В её состав входят пластификаторы, пигменты, вещества, улучшающие текучесть [31]. Этот состав пригоден для получения распыляемой дисперсии, которая легко наносится на таблетки. Предложено несколько вариантов такой плёнкообразующей композиции:

Вариант 1. В составе композиции содержится ГПЦ 46%, стеариловый спирт 10%, диоксид титана 38%, тальк 5%, полисорбат 1%.

Вариант 2. В составе композиции содержится ГПЦ 31%, стеариловый спирт 10%, ГПМЦ 15%, диоксид титана 38%, тальк 5%, полисорбат 1%.

Вариант 3. В составе ГПЦ 46%, стеарат магния 10%, диоксид титана 38%, тальк 5%, полисорбат 1%.

Вариант 4. В составе содержится ГПМЦ 5%, стеариловый спирт 10%, диоксид титана 32%, пчелиный воск 6%, тальк 5%, полисорбат 1% [31].

Фирма FMC (Швейцария) выпускает плёнкообразующую композицию на основе каррагинина и микрокристаллической целлюлозы под торговым названием Lustre clear. Эта готовая система подходит для покрытия широкого спектра ДВ, матричных систем, позволяющая вести процесс нанесения покрытий при низких температурах, что является важным для термолабильных веществ [26].

Таким образом, ассортимент вспомогательных веществ для получения плёночных покрытий достаточно широк и включает в себя плёнкообразователи и готовые композиции, в состав которых добавлены пластификаторы, красители, пигменты. Это, в свою очередь, способствует получению качественных покрытий.

Заключение

В результате проведенных исследований проанализированы и обобщены литературные данные о плёнкообразователях, применяемых в составе плёночных покрытий для таблеток. Наиболее часто в составе плёночных таблеточных покрытий в качестве плёнкообразователей применяются ГПМЦ и ГПЦ. В составе плёночных таблеточных покрытий применяются также такие плёнкообразователи, как ПВС, этилцеллюлоза, ацетилфталилцеллюлоза, бензиламино- и диэтиламиноцеллюлоза, макроголы, ПВП, МЦ и др. Для улучшения пластичности плёночного таблеточного покрытия в его составе используют Плаздон S-630. Тальк и стеарат магния в составе плёночных покрытий применяют для снижения липкости получаемой лаковой пленки и образования гладкой поверхности. В состав плёночных таблеточных покрытий включают различные красители (например, титана диоксид) и пигменты, разрешенные к медицинскому применению, для получения цветных покрытий. Современным подходом к получению плёночных таблеточных покрытий является применение для их получения готовых оптимизированных систем, которые повышают качество образующихся пленок и сокращают время их нанесения.

Литература

1. Хишова, О. М. Таблетирование лекарственного растительного сырья : монография / О. М. Хишова. Витебск, 2005. 164 с.
2. Современные пленочные покрытия в технологии таблеток / К. В. Алексеев [и др.] // Фармация. 2009. № 8. С. 45–49.
3. Государственный реестр лекарственных средств / под ред. А. Ю. Столярова // Молодежно : Победа, 2010. 1076 с.
4. Vidal. Справочник лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/thrombo-ass.htm. Дата доступа: 21.02.2024.
5. Флисюк, Е. В. Современный рынок вспомогательных веществ для плёночных защитных покрытий / Е. В. Флисюк, Ю. В. Карбовская, А. А. Парипса // Ремедиум. 2012. № 1. С. 36–39.
6. Гуреева, С. Н. Фармако-технологические и биофармацевтические аспекты нанесения покрытий на твердые лекарственные формы / С. Н. Гуреева // Актуал. проблемы медицины. 2013. № 11. С. 253–257.
7. Hypromellose [Electronic resource] // Wikipedia. The Free Encyclopedia. Mode of access: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hypromellose>. Date of access: 21.02.2024.
8. Вспомогательные вещества для нанесения пленочных покрытий [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/vspomogatelnye-veschestva-dlya-naneniya-plenochnyh-pokrytiy.html>. Дата доступа: 21.02.2024.
9. Гастрорезистентные фармацевтические композиции, содержащие рифаксимин : пат. RU2403015C2 : МПК А61К 9/16, А61К 31/44 / Д. Вискоми, Э. Паладзини, В. Цамбони, М. Панталео : заявитель и патентообладатель Альфа Вассерман С.п.А. № 2007136428/15 ; заявл. 06.03.06 ; опубл. 10.11.2010, Бюл. № 31.
10. Malipreddi, V. R. Formulation and evaluation of controlled release ethylcellulose and polyethylene glycol microspheres containing metoprolol tartrate / V. R. Malipreddi, R. Awasthi, K. Dua // Interv. Med. Appl. Sci. 2016 Jun. Vol. 8, N 2. P. 60–67.
11. Porter, S. C. Coating of pharmaceutical dosage forms / S. C. Porter // Remington: Essentials of pharmaceuticals / ed. L. A. Felton. London, 2012. Chapt. 31. P. 611–621.
12. Покрытие таблеток оболочками. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://techleform.ru/tverdye-lekarstvennyie-formyi/tabuletae/pokryitie-tabletok-obolochkami.html>. Дата доступа: 21.02.2024.
13. Тишков, Т. М. Современные вспомогательные вещества / Т. М. Тишков, А. В. Погребняк, Л. В. Погребняк // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 2, ч. 1. С. 1–7.
14. Base, Q. Investigation of the effect of various shellac coating compositions containing different water-soluble polymers on in vitro drug release / Q. Base, G. S. Wolfgang // Drug Dev. Ind. Pharm. 2005 Jan. Vol. 31, N 1. P. 99–108.
15. Пленочные покрытия пероральных лекарственных форм / М. В. Чернобаева [и др.] // Фармация. 2010. № 8. С. 45–51.
16. Yasin, H. Preparation and characterization of ethylcellulose microspheres for sustained-release of pregabalin / H. Yasin, B. Al-Taani, M. S. Salem // Res. Pharm. Sci. 2020 Dec. Vol. 16, N 1. P. 1–15.
17. Felton, L. A. Characterization of coating systems / L. A. Felton // AAPS Pharm. Sci. Tech. 2007 Dec. Vol. 8, N 4. P. E112.
18. Pearnchob, N. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets / N. Pearnchob, J. Siepmann, R. Bodmeier // Drug Dev. Ind. Pharm. 2003 Sep. Vol. 29, N 8. P. 925–938.
19. Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release / E. L. McConnell [et al.] // Cellulose. 2007. Vol. 14, N 1. P. 25–34.
20. Ofori-Kwakye, K. Biphasic drug release from film-coated tablets / K. Ofori-Kwakye, J. T. Fell // Int. J. Pharm. 2003 Jan. Vol. 250, N 2. P. 431–440.
21. Пленочные покрытия в разработке лекарственных форм / В. Н. Шестаков [и др.] // Фармацевт. дело и технология лекарств. 2020. № 6. С. 49–61.
22. Surelease® Ethylcellulose Dispersion Type B NF [Electronic resource] // Colorcon. Mode of access: <https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/film-coatings/sustained-release/surelease>. Date of access: 21.02.2024.
23. Pearnchob, N. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets / N. Pearnchob, J. Siepmann, R. Bodmeier // Drug Dev. Ind. Pharm. 2003 Sep. Vol. 29, N 8. P. 925–938.
24. Привези мне цветочек аленький! Креативная упаковка для таблеток Medi Flower [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.novate.ru/blogs/141209/13676/>. Дата доступа: 21.02.2024.
25. Упаковка таблеток в блистеры. Технология производства [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/upakovka-tabletok-v-blistery.html>. Дата доступа: 21.02.2024.
26. Карбовская, Ю. В. Комплексный подход к разработке составов пленочных покрытий таблеток / Ю. В. Карбовская, Е. В. Флисюк // Актуал. проблемы медицины. 2012. Т. 18, № 10. С. 184–190.
27. Honary, S. The effect of different plasticizer molecular weights and concentrations on mechanical and thermomechanical properties of free films / S. Honary, H. Orafi // Drug Dev. Ind. Pharm. 2002 Jul. Vol. 28, N 6. P. 711–715.
28. Hua, L. Studying of technology of a covering of tablets by a film of propilenglikolalginata-sulfate of sodium / L. Hua, Z. Xia, S. Xiang-yang // Zhongguo Shiyou Daxue Xuebao (Ziran Kexue Ban). 2005. Vol. 35, N 2. P. 306–308.
29. Kibbe, A. H. Handbook of Pharmaceutical Excipients / A. H. Kibbe ; American Pharmaceutical Association. 3rd ed. Washington, DC, 2000. 665 p.
30. Пленочные покрытия для таблеток (SheffCoat) [Электронный ресурс] // Witec. Режим доступа: <https://witec.ru/pharmaceutical/powder-mixtures/film-coatings-tablets/>. Дата доступа: 21.02.2024.
31. Плёнкообразующая композиция для нанесения покрытий на основе твёрдых порошкообразных соединений : пат. RU2563133C2 : МПК А61К 9/14, А61К 47/44,

А61К 47/38, А61К 47/12, А61К 47/10 / Т. Дурин, Д. Тевари ; заявитель и патентообладатель ГЕРКУЛЕС

ИНКОРПОРЕЙТЕД (US). № 2012111982/15 ; заявл. 26.08.10 ; опубл. 20.09.2015, Бюл. № 26.

Поступила 28.11.2023 г.

Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Khishova OM. Tableting of medicinal herbal raw materials: monografiya. Vitebsk, RB; 2005. 164 p. (In Russ.)
2. Alekseev KV, Sizyakov SA, Blynskaya EV, Alekseeva SK, Ditkovskaya AG. Advanced film coatings in tablet technology. *Farmatsiya*. 2009;(8):45-9. (In Russ.)
3. Stolyarov AYu, red. State Register of Medicines. Molodechno, RB: Pobeda; 2010. 1076 p. (In Russ.)
4. Vidal. Medicines Directory. Available from: http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/thrombo-ass.htm. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
5. Flisyuk EV, Karbovskaya YuV, Paripsa AA. Current market for auxiliary agents for protective film coatings. *Remedium*. 2012;(1):36-9. (In Russ.)
6. Gureeva SN. Pharmaco-technological and biopharmaceutical aspects of coating of solid dosage forms. *Aktual Problemy Meditsiny*. 2013;(11):253-7. (In Russ.)
7. Hypromellose. In: Wikipedia. The Free Encyclopedia. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hypromellose>. [Accessed 21th February 2024].
8. Film coating auxiliaries. Available from: <https://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/vspomogatelnye-veschestva-dlya-naneseniya-plenochnyh-pokrytiy.html>. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
9. Viskomi D, Paladzini E, Tsamboni V, Pantaleo M: заявитель i патентообладатель Al'fa Vasserman S.p.A. Gastroresistant pharmaceutical compositions containing rifaximin: pat RU2403015C2: MPK A61K 9/16, A61K 31/44. № 2007136428/15; заявл. 06.03.06; opubl. 10.11.2010, Byul. № 31. (In Russ.)
10. Malipeddi VR, Awasthi R, Dua K. Formulation and evaluation of controlled release ethylcellulose and polyethylene glycol microspheres containing metoprolol tartrate. *Interv Med Appl Sci*. 2016 Jun;8(2):60-7. doi: 10.1556/1646.8.2016.2.6
11. Porter SC. Coating of pharmaceutical dosage forms. In: Felton LA, ed. Remington: Essentials of pharmaceutics. London; 2012. Chapt 31. P. 611-21.
12. Coating of tablets with shells. Technology of dosage forms. Available from: <http://techlekform.ru/tverdyie-lekarstvennyie-formyi/tabuletkae/pokrytie-tabletok-obolochkami.html>. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
13. Tishkov TM, Pogrebnyak AV, Pogrebnyak LV. Modern excipients. *Sovrem Problemy Nauki Obrazovaniya*. 2015;(2 Ch 1):1-7. (In Russ.)
14. Base Q, Wolfgang GS. Investigation of the effect of various shellac coating compositions containing different water-soluble polymers on in vitro drug release. *Drug Dev Ind Pharm*. 2005 Jan;31(1):99-108. doi: 10.1081/ddc-44226
15. Chernobaeva MV, Salim Khusam, Skatkov SA, Demina NB. Film coatings for oral dosage forms. *Farmatsiya*. 2010;(8):45-51. (In Russ.)
16. Yasin H, Al-Taani B, Salem MS. Preparation and characterization of ethylcellulose microspheres for sustained-release of pregabalin. *Res Pharm Sci*. 2020 Dec;16(1):1-15. doi: 10.4103/1735-5362.305184
17. Felton LA. Characterization of coating systems. *AAPS PharmSciTech*. 2007 Dec;8(4):E112. doi: 10.1208/pt0804112
18. Pearnchob N, Siepmann J, Bodmeier R. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003 Sep;29(8):925-38. doi: 10.1081/ddc-120024188
19. McConnell EL, Tutas J, Mohamed AM, Banning D, Basit AW. Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release. *Cellulose*. 2007;14(1):25-34. doi: 10.1007/s10570-006-9078-8
20. Ofori-Kwakye K, Fell JT. Biphasic drug release from film-coated tablets. *Int J Pharm*. 2003 Jan;250(2):431-40. doi: 10.1016/s0378-5173(02)00578-1
21. Shestakov VN, Polyakov SV, Persanova LV, Andreicheva TYu, Veretennikova MA, Ulyanov AM, i dr. Film coatings in dosage form development. *Farmatsevt Delo Tekhnologiya Lekarstv*. 2020;(6):49-61. (In Russ.)
22. Surelease® Ethylcellulose Dispersion Type B NF. In: Colorcon. Available from: <https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/film-coatings/sustained-release/surelease>. [Accessed 21th February 2024].
23. Pearnchob N, Siepmann J, Bodmeier R. Pharmaceutical applications of shellac: moisture-protective and taste-masking coatings and extended-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003 Sep;29(8):925-38. doi: 10.1081/ddc-120024188
24. Bring me a scarlet flower! Creative packaging for Medi Flower tablets. Available from: <http://www.novate.ru/blogs/141209/13676/>. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
25. Packaging of tablets into blisters. Production technology. Available from: <http://www.lisyz.ru/tehnologii-proizvodstva/upakovka-tabletok-v-blistery.html>. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
26. Karbovskaya YuV, Flisyuk EV. Integrated approach to the development of tablet film coating formulations. *Aktual Problemy Meditsiny*. 2012;18(10):184-90. (In Russ.)
27. Honary S, Orafai H. The effect of different plasticizer molecular weights and concentrations on mechanical and thermomechanical properties of free films. *Drug Dev Ind Pharm*. 2002 Jul;28(6):711-5. doi: 10.1081/ddc-120003863
28. Hua L, Xia Z, Xiang-yang S. Studying of technology of a covering of tablets by a film of propilenglikolalginata-sulfate of sodium. *Zhongguo Shiyou Daxue Xuebao (Ziran Kexue Ban)*. 2005;35(2):306-8.
29. Kibbe AH; American Pharmaceutical Association. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3rd ed. Washington, DC; 2000. 665 p.

30. Film coatings for tablets (SheffCoat). B: Witec. Available from: <https://witec.ru/pharmaceutical/powder-mixtures/film-coatings-tablets/>. [Accessed 21th February 2024]. (In Russ.)
31. Durig T, Tevari D; zayavitel' i patentoobladatel' GERKULES INKORPOREITED (US). Film-forming composition for coating on the basis of solid powdery compounds: pat. RU2563133C2: MPK A61K 9/14, A61K 47/44, A61K 47/38, A61K 47/12, A61K 47/10. № 2012111982/15; zayavl 26.08.10; opubl 20.09.2015, Byul № 26. (In Russ.)

Submitted 28.11.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

О.М. Хишова – д.ф.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-9206-5391>,

e-mail: olg.khishova@yandex.by – Хишова Ольга Михайловна;

И.А. Савков – магистр фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

O.M. Khishova – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technologies with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-9206-5391>,

e-mail: olg.khishova@yandex.by – Olga M. Khishova;

I.A. Savkov – Master of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technologies with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.25>

Современные представления о роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в механизме развития реакции «трансплантат против хозяина»

А.А. Жерносеченко^{1,2}, М.А. Новикова¹, Я.И. Исайкина¹

¹РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 25-33.

Modern ideas about the role of various T-lymphocytes subpopulations in the development of graft-versus-host disease

H.A. Zhernasechanka^{1,2}, M.A. Novikova¹, Y.I. Isaikina¹

¹Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):25-33.

Резюме.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является тяжелым осложнением после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, которое выступает главной причиной смертности более чем у 10 % пациентов. В рамках данной работы мы проанализировали литературу о полученных на сегодняшний день представлениях об иммунологических механизмах развития острой и хронической форм РТПХ. Анализ показал, что благодаря проведенным научным исследованиям накоплена большая теоретическая база знаний о роли различных субпопуляций Т-клеток в процессе развития РТПХ. Растущее понимание механизмов, лежащих в основе РТПХ будет способствовать расширению возможностей использования новых терапевтических подходов к профилактике и терапии данного осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», Т-лимфоциты, Т-регуляторы.

Abstract.

Graft-versus-host disease (GVHD) is a serious complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which is the main cause of death in more than 10% of patients. This review summarises the information about the immunological mechanisms of the development of acute and chronic GVHD. The analysis has shown that we have a large theoretical knowledge base about the developmental process and the role of various subpopulations of T-cells in GVHD. Growing understanding of the mechanisms of GVHD will expand the possibilities of using new therapeutic approaches for the prevention and treatment of this complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: graft-versus-host disease, T-lymphocytes, T-regulators.

Введение

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является тяжелым осложнением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), трансплантации солидных органов, богатых лимфоидными клетками;

трансфузии необлученных компонентов крови. РТПХ является одной из основных причин смерти после ТГСК [1].

В 1966 году установили, что РТПХ развивается при следующих условиях: трансплантат/донор должен содержать иммунологически компетентные клетки; реципиент/хозяин должен иметь

тканевые антигены, не экспрессированные в донорских клетках; реципиент не должен вырабатывать эффективный иммунный ответ на устранение донорских клеток [2].

Иммунная система «обучена» распознавать «свои» и «чужеродные» клетки, за что отвечает группа генов, известных как гены гистосовместимости, которые кодируют одноименные белки МНС (от англ. major histocompatibility complex) или HLA (от англ. human leukocyte antigens). Главный комплекс гистосовместимости включает гены, кодирующие белки МНС I класса, которые присутствуют на всех ядродержащих клетках организма, и МНС II класса, которые экспрессируются только на антигенпрезентирующих клетках (АПК). После трансплантации Т-лимфоциты аллогенной ткани донора благодаря своим высоковариабельным $\alpha\beta$ Т-клеточным рецепторам (TCR, от англ. T-cell receptor) связываются с МНС, широко экспрессируемым на клетках реципиента [1]. Когда TCR распознает МНС как «чужеродный», донорские Т-клетки инициируют иммунный ответ и атакуют клетки реципиента, вызывая РТПХ [3].

Таким образом, наиболее важным фактором риска развития РТПХ является несовместимость по HLA «донор-реципиент». К другим факторам относят интенсивность режима кондиционирования, неэффективная профилактика РТПХ, источник получения ГСК (мобилизованные G-CSF (от англ. granulocyte colony-stimulating factor) гемопоэтические стволовые клетки периферической крови увеличивают частоту РТПХ), количество Т-лимфоцитов в трансплантате, пожилой возраст, повторнородящие женщины-доноры, серопозитивность к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр. Кримоконсервация костного мозга перед инфузией и использование пуповинной крови снижают частоту развития РТПХ [1, 2].

Классическая острая (oРТПХ) проявляется в течение 100 дней после трансплантации, в то время как хроническая (xРТПХ) – через 100 дней после трансплантации [1].

Острая РТПХ развивается более чем у 50% пациентов, перенесших ТГСК от HLA-совместимого донора, при ТГСК от несовместимого донора эта цифра выше. Диапазон встречаемости хронической РТПХ находится в пределах 30-50% случаев. И более 10% пациентов умирает от данного осложнения [1, 4].

Целью данного литературного обзора было суммировать имеющиеся литературные данные

о механизмах развития РТПХ и роли различных субпопуляций Т-лимфоцитов в патогенезе данного осложнения ТГСК. Понимание патогенеза РТПХ важно для определения новых терапевтических подходов к профилактике и терапии РТПХ.

Механизмы развития острой и хронической форм РТПХ. Патогенез острой формы РТПХ

Согласно современным представлениям, процесс развития oРТПХ после проведения аллогенной ТГСК можно описать тремя последовательными фазами.

Фаза 1 (афферентная) представляет собой активацию антигенпрезентирующих клеток (АПК). Высокодозная химиотерапия и облучение перед ТГСК приводят к локальному повреждению тканей, что вызывает потерю целостности защитных барьеров и, как следствие, высвобождение различных DAMP (от англ. damage-associated molecular patterns) / PAMP (от англ. pathogen-associated molecular patterns) и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α (от англ. tumor necrosis factor α), IL-33) [1, 2, 5-7]. DAMP вызывают и поддерживают неинфекционную воспалительную реакцию; являются ядерными или цитозольными белками, которые указывают иммунной системе на то, что произошло повреждение. Другим триггером РТПХ являются PAMP, которые образуются при разрушении инфекционных патогенов, инициируют и закрепляют воспалительную реакцию [5].

DAMP, PAMP и цитокины активируют АПК (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты) реципиента и увеличивают экспрессию МНС для дальнейшего представления аллоантигенов донорским Т-клеткам [1, 2, 6, 7]. Кроме того, активированные АПК секретируют IL-12, побуждая врожденные лимфоидные клетки 1 типа (ILC1, от англ. Innate lymphoid cell 1) хозяина и Т-клетки донора высвобождать IFN- γ , который активирует МНС-II на непрофессиональных АПК (эпителиальных и стромальных клетках) [8].

Первую реакцию на повреждение тканей инициируют иммунные клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, макрофаги и моноциты). Макрофаги фагоцитируют вторгшиеся бактерии и представляют антигены Т-клеткам донора [5]. Нейтрофилы непосредственно способствуют повреждению тканей за счет высвобождения ак-

тивных форм кислорода (ROS, от англ. reactive oxygen species), которые повреждают желудочно-кишечный тракт [9], а также могут мигрировать из воспаленной подвздошной кишки в мезентериальные лимфатические узлы, где они участвуют в презентации антигена [10].

Важную роль в патогенезе оРТПХ играют цитокины и хемокины, такие как IL-1, IFN- γ (от англ. interferon γ), IL-2, TNF, IL-6, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21 и IL-33 [5]. Массивная секреция воспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) может стать причиной цитокинового шторма [1]. Кроме того, они могут оказывать непосредственное цитотоксическое действие, подобно TNF- α , который индуцирует апоптоз в эпителиальных клетках, находящихся в непосредственной близости [5].

Фаза 2 (эфферентная) – взаимодействие АПК реципиента с донорскими Т-клетками, приводящее к пролиферации, активации и дифференцировке Т-лимфоцитов, которые секретируют воспалительные цитокины IL-2, INF- γ . Наивные Т-клетки (CD45RA⁺CD62L⁺) стимулируются АПК и приобретают специализированные фенотипы эффекторных клеток (Т-хелперы 1 типа (Th1), Т-хелперы 2 типа (Th2), Т-хелперы 17 типа (Th17), Т-хелперы 9 типа (Th9) и т.д.). Эти субпопуляции Т-лимфоцитов характеризуются продукцией сигнальных цитокинов и экспрессией специфических факторов транскрипции, которые регулируют дифференцировку Т-клеток [1, 2, 7].

Кроме того, донорские CD103⁺ дендритные клетки (ДК), происходящие из толстой кишки, мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где они дополнительно праймируют донорские Т-лимфоциты [5, 8].

Фаза 3 (эффекторная) представляет миграцию Т-лимфоцитов в целевые органы. Донорские CD8⁺ Т-лимфоциты распознают ткани реципиента как чужеродные и атакуют их, что ведет к мультиорганным повреждениям [1, 2]. Цитокины IFN- γ , TNF, IL-2, IL-17, секретируемые дифференцированными эффекторными Т-клетками и фагоцитами (включая моноциты и макрофаги), способствуют апоптозу тканей-мишеней [6].

Кроме индукционных механизмов развития РТПХ на данном этапе включаются и защитные. Так, ILC3, которые секретируют IL-22, поддерживают регенерацию стволовых клеток кишечника. Супрессорные клетки миелоидного происхождения подавляют эффекторные функции Т-клеток посредством аргиназо-1-зависимого механизма.

Также Т-эффекторные клетки контролируются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg) [8].

Патогенез хронической формы РТПХ

хРТПХ имеет сложный механизм развития. Начальная фаза инициируется повреждением тканей хозяина и воспалением с высвобождением воспалительных цитокинов [4]. Повреждение кишечных тканей и высвобождение микробного содержимого приводят к активации АПК, а воспалительные цитокины стимулируют активацию донорских аллореактивных Т-клеток, что вызывает дальнейшую цитотоксичность к клеткам-мишеням [4]. Зрелые Т-лимфоциты донорского трансплантата атакуют ткани тимуса, приводя к его дисфункции, что выражается в нарушении образования донорских Treg и отбора аутореактивных Т-клеток, которые попадают на периферию. Фолликулярные хелперные клетки донора (Tfh, от англ. follicular helper) размножаются во вторичных лимфоидных органах и способствуют выживанию, размножению и дифференцировке донорских В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антихозяин-иммуноглобулины. Дифференцированные плазматические клетки секретируют антихозяин-реактивный иммуноглобулин с созревшей аффинностью. Хроническое воспаление, как полагают, поддерживается клетками Th17, которые избежали иммунной регуляции [4, 8]. Конечный этап развития хРТПХ отмечен aberrантным восстановлением тканей. Иммуноглобулин, секретируемый плазматическими клетками, откладывается в тканях хозяина и активирует макрофаги донора, которые, в свою очередь, продуцируют TGF β (от англ. transforming growth factor β) и PDGF α (от англ. platelet-derived growth factor alpha) [4, 8]. TGF- β стимулирует пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса через тирозинкиназный рецептор TGF- β R [8].

Таким образом на сегодняшний день известно, что патогенные процессы, критичные для развития хРТПХ, начинаются задолго до того, как конкретные клинические проявления станут очевидными [4].

хРТПХ поражает не только эпителиальные ткани-мишени, что характерно для классической острой формы РТПХ (желудочно-кишечный тракт, печень, кожа и легкие), но и любые другие органы, включая ротовую, пищевую, костно-мышечную, суставную, фасциальную, глазную

и лимфогематопозитическую системы; волосы и ногти; и ткани половых органов [11].

Субпопуляции Т-лимфоцитов, участвующие в РТПХ

Т хелперы 1 типа. Ранняя фаза патогенеза оРТПХ преимущественно обусловлена клетками Th1. После стимуляции АПК CD4⁺ наивные Т-клетки праймируются к дифференцировке, а IL-12, вырабатываемый макрофагами и ДК, является критическим компонентом, способствующим их превращению в Th1 [7, 8]. Первичными продуктами активированных Th1 является IFN γ , IL-2, TNF α . IFN γ – основной медиатор воспаления и повреждения тканей, который стимулирует дальнейшую экспансию и дифференцировку Th1 и непосредственно повреждает слизистую оболочку кишечника. IL-2 обуславливает пролиферацию и активацию Th1. Рост уровня Th1-производных цитокинов, включая TNF α , IFN γ , которые вызывают апоптоз клеток в органах-мишенях, один из основных вкладов Th1 в развитии РТПХ. Так, у пациентов с оРТПХ цитокины, продуцируемые Th1, были обнаружены в патологических очагах [7, 8]. DAMP/PAMP и сильная аллоантиген-управляемая стимуляция TCR способствуют преобладанию субпопуляций Th1, а не Th17 [8].

Цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты (Tc). Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие гликопротеин CD8⁺ в качестве маркера идентификации, являются наряду с Th1 основными индукторами РТПХ [7]. Наивные CD8⁺ Т-клетки стимулируются к дифференцировке за счет взаимодействия TCR на их поверхности с МНС I класса, костимуляции и под влиянием цитокинов IL-2 и IL-12 [7]. Праймированные Tc под влиянием IL-2 пролиферируют и проходят терминальную дифференцировку. Периваскулярные инфильтрированные CD8⁺ Т-клетки обнаруживаются у пациентов с оРТПХ кожи [12].

CD8⁺ Т-лимфоциты – одна из основных субпопуляций, которая наряду с естественными киллерными клетками в эффекторную фазу РТПХ поражают ткани реципиента и элиминируют эпителиальные клетки за счет экспрессии Fas-лиганда или за счет высвобождения цитотоксических молекул, включая перфорин и гранзим В [3, 5, 13].

Т хелперы 17 типа. Наивные Т-клетки под воздействием цитокинов TGF- β 1, IL-6 и IL-23 дифференцируются в Th17 [7]. IL-6 представля-

ет собой провоспалительный цитокин, продуцируемый эндотелиальными клетками, фибробластами, кератиноцитами, ДК, макрофагами и Т-клетками. Уровень IL-6 повышается на ранних стадиях после аллогенной ТГСК и способствует генерированию и дифференцировке донорских Th17/Tc17 и Th22 [6].

Для субпопуляции Th17 характерен синтез IL-17 и отсутствие IL-4 и IFN γ . У пациентов, страдающих оРТПХ, количество Th17 в периферической крови коррелирует с увеличением IL-17. С течением времени после трансплантации клетки Th17 и Tc17 могут стать основной движущей силой РТПХ, секретирова провоспалительные цитокины и поддерживая управляемый Tfh иммунный ответ. Провоспалительные цитокины опосредуют патологию тканей как непосредственно, так и путем привлечения вторичных эффекторов (нейтрофилов) [8].

При оРТПХ донорские Th17 также являются источником гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора GM-CSF (от англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor), который способствует экспансии миелоидных клеток, включая донорские ДК, что существенно усиливает развитие оРТПХ в желудочно-кишечном тракте [6].

Таким образом, клетки Th17 и Tc17 продуцируют большое количество медиаторов воспаления, которые могут усиливать острую форму РТПХ и отличаются от медиаторов Th1 и Tc1 [8]. Th17 в большей степени вовлечены в развитие хРТПХ, и их количество повышено в крови и в гистологических образцах кожи пациентов с хРТПХ [7].

Т-фолликулярные хелперные клетки (Tfh), характеризуются экспрессией фактора транскрипции BCL6 (от англ. B-cell lymphoma 6), высоким уровнем экспрессии поверхностных маркеров CXCR5 (от англ. C-X-C chemokine receptor type 5), CD40L и PD-1 (от англ. programmed cell death protein 1) [5]. Tfh индуцируют хРТПХ посредством секреции IL-21, необходимого для функционирования В-клеток. Этот цитокин обеспечивает дифференцировку плазматических клеток и выработку аутоантител. Пациенты с хРТПХ имеют значительно более низкую частоту встречаемости циркулирующих Tfh, что связано с повышенным хоумингом Tfh во вторичные лимфоидные органы [7, 11].

Кроме того, пациенты с РТПХ могут страдать от повреждения сосудов, вызванного иммунным

ответом между эндотелиальными клетками реципиента и циркулирующими аллореактивными донорскими Т-клетками. Т-хелперные клетки, включая клетки Th17 и Tfh, секретируют цитокины IL-17 и IL-21 и усиливают данный иммунный ответ и развитие фиброза [12].

Т-клетки памяти, находящиеся в периферических тканях человека (кожа, кишечник, печень, легкие), считаются участниками патогенеза РТПХ. Данные клетки могут быть непосредственно активированы донорскими моноцитами, обладают высокой пролиферативностью и продуцируют провоспалительные цитокины (IFN γ , IL-17). Кроме того, они поддерживают свою численную популяцию в течение длительного периода времени. Активированные Т-клетки способны секретировать различные провоспалительные цитокины, включая IFN γ , IL-17, IL-22. Это приводит к цитолизу клеток в тканях-мишенях, в основном в кишечнике, печени и коже, что может быть облегчено противовоспалительными цитокинами (продуцируются клетками Th2, Th9 и Treg) [7].

Резидентные Т-клетки памяти можно идентифицировать по специфическим маркерам CD103⁺ и/или CD69⁺ [7, 14]. Экспрессия CD69⁺ на Т-клетках памяти не связана с активацией, так как для данных клеток характерны низкая экспрессия CD25, CD38 и HLA-DR (аналогичная уровням экспрессии на покоящихся наивных Т-клетках) и сохранение экспрессии CD28 и CD127, что указывает на состояние покоя [15].

Резидентные CD8⁺ Т-клетки памяти можно идентифицировать по фенотипу CD103⁺CD69⁺CD62L^{lo} [16].

Различные субпопуляции Т-клеток памяти обладают различной способностью опосредовать РТПХ. Например, CD44⁺CD62L⁺ Т-клетки центральной памяти способны индуцировать РТПХ из-за их высокой аллореактивности [3].

Согласно исследованиям CD4⁺ Т-клетки памяти являются доминирующим рециркулирующим типом Т-клеток памяти по сравнению с CD8⁺ Т-клетками памяти у пациентов с РТПХ и у здоровых доноров [15, 17].

Т хелперы 2 типа (Th2). Клетки Th2 в основном продуцируют IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 и участвуют в патогенезе РТПХ на более поздних стадиях. Субпопуляция Th2, продуцирующая IL-10, была связана со снижением РТПХ при исследованиях на моделях животных. Кроме того, естественный защитный эффект Th2-клеток спо-

собствует предотвращению тяжелой кишечной формы РТПХ, наиболее опасной локализации заболевания. Кроме того, Th2 и Tc2 вызывают значительно менее тяжелую РТПХ по сравнению с Th1 и Tc1 после адоптивного переноса клеток [7].

При оРТПХ в каждом инфильтрате преобладают Th2-клетки [15]. Повреждение кератиноцитов, опосредованное цитокин-продуцирующими Т-клетками в коже, является отличительной чертой РТПХ. Кератиноциты при оРТПХ демонстрируют повышенные уровни цитокина TSLP (от англ. thymic stromal lymphopoietin), который способствует ответу Th2 [18].

Т хелперы 9 типа (Th9). Клетки Th9 представляют собой субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих IL-9 и минимально – IL-4, IL-10, IL-21. Индуктором синтеза IL-9 является транскрипционный фактор PU.1 [19]. CD8⁺ Т-лимфоциты могут дифференцироваться в субпопуляцию Tc9, продуцирующую IL-9. Функция клеток Th9 и Tc9 в контексте иммуномодуляции сложна, поскольку они участвуют как в провоспалительном, так и в противовоспалительном действии. Клетки Th9 могут предотвращать РТПХ, что было продемонстрировано в эксперименте на аллогенной модели мышей, у которых после котрансплантации Th9 наблюдалось снижение приживления донорских CD8⁺ Т-лимфоцитов и продукции IFN- γ [7]. Tc9 продуцируют IL-9 и проявляют меньшую цитолитическую активность *in vitro*, чем Tc1 [20].

Роль Т-регуляторов в развитии РТПХ

В последние годы активно изучаются механизмы участия Treg в развитии РТПХ. Для Treg свойственна миграция в очаг воспаления и подавление его. Поэтому ожидается, что Treg будут выполнять защитную функцию при РТПХ [21].

CD4⁺Treg. Наиболее хорошо изучена популяция CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg, которые формируются в тимусе путем опосредованного взаимодействия TCR с соответствующим лигандом. Скорость образования Treg постоянна в течение жизни. Функции естественных Treg разнообразны: они принимают участие в системном гомеостазе, контролируют толерантность к собственным антигенам (так как подавляют аутореактивные Т-лимфоциты), ограничивают количество активированных Т-клеток памяти, предотвращают отторжение аллотрансплантата. CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg не пролиферируют *in*

vitro, но способны подавлять экспансию и активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. На мембране CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg экспрессированы рецепторы, ингибирующие сигналы к активации CTLA-4 (от англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и паттерн-распознающие Toll-like рецепторы (TLR-4, TLR-5, TLR-7 и TLR-8) [22].

Популяции CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg могут регулировать и супрессировать иммунные ответы и минимизировать РТПХ через контактные и неконтактные механизмы. К ним относятся цитолитическое уничтожение Т-эффекторных клеток и АПК гранзимом В, перфорином и FasL; модификация ДК, чтобы они были менее благоприятными для аллореактивного праймирования Т-клеток; высвобождение иммуносупрессивных цитокинов и ингибирование функции Т-эффекторных клеток за счет экспрессии поверхностной молекулы Treg CTLA-4, что вызывает трансэндоцитоз лиганда B7 [3, 8, 23].

Взаимоотношения между Treg и ДК выполняют жизненно важную и сложную функцию в контроле РТПХ. В дополнение к уничтожению реактивных Т-клеток через межклеточный контакт Treg могут действовать на несколько клеток-мишеней, особенно на ДК. Более того, Treg имеют более стабильную связь с ДК, чем с CD4⁺ Т-хелперными клетками, что предотвращает последующее взаимодействие между ДК и Th. Treg конститутивно экспрессируют CTLA-4, аффинность которого к CD80/86, экспрессируемому на ДК, выше, чем к CD28, что препятствует полной активации Т-клеток за счет блокирования связывания CD28 и CD80/86. Иммуносупрессивные цитокины, такие как IL-10, высвобождаемые Treg, могут препятствовать активации ДК и презентации антигена. Treg могут препятствовать созреванию ДК, делая их недостаточно активными в активации Т-клеток [23]. Treg оказывают супрессивную функцию не только на Т-лимфоциты, но и на практически все клетки-участники иммунного ответа, в частности ДК, макрофаги, естественные киллеры, γδТ-клетки, В-лимфоциты, что обеспечивает поддержание периферической толерантности [22].

Популяции Treg сокращаются при РТПХ, что позволяет аллореактивным Т-клеткам проявлять свой эффект [7]. Проведя анализ 94 пациентов, M. Delia и соавт. в проспективном многоцентровом исследовании подтвердили значимость (ценность) Treg в предотвращении оРТПХ при сохра-

нении эффекта «трансплантат против опухоли» [21].

На сегодняшний день Treg-зависимые механизмы иммуносупрессии недостаточно изучены. Тем не менее, согласно современным представлениям Treg подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и функционирование антигенпрезентирующих ДК и макрофагов, индуцируя апоптоз; снижают генерации популяций Th1 и Th2, а также продукцию ими цитокинов; подавляют цитотоксическую активность и продукцию INFγ естественными киллерами и CD8⁺Т-клетками [22].

Регуляторные Т-клетки 1 типа (Tr1) – это субпопуляция CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg, которые при некоторых условиях коэкспрессируют CD49b и Lag3, имеют общие поверхностные антигены с CD4⁺ Treg, а именно PD-1, GITR, TIGIT, CD39/73, Tim-3, OX40, ICOS, но не экспрессируют FoxP3 [8, 24].

Клетки Tr1 продуцируют IL-10, IL-5, GM-CSF, TGF-β, IFN-γ и гранзим В [8, 25]. Охарактеризовать эти клетки было сложно, но недавние исследования на моделях мышей и человека показали, что они генерируются в ответ на мощную аллоантигенную стимуляцию ДК в присутствии IL-27 [25]. При аллогенной ТГСК источником IL-27 в основном являются донорские макрофаги. Было установлено, что ингибирование IL-6 увеличивает пролиферацию Tr1 за счет повышения чувствительности Т-клеток к IL-27 [8, 25]. Известно, что Tr1 способны супрессировать Th1 и Th17 в кишечнике [26].

На моделях мышей было установлено, что дефицит Tr1 усугубляет оРТПХ, что подтверждает ингибирующую роль Treg в патогенезе оРТПХ [7]. Кроме того, при оРТПХ Tr1 становится доминирующей популяцией Treg [8, 25].

CD8⁺ Treg. По сравнению с CD4⁺ Treg, CD8⁺ Т-клетки экспрессируют низкий или незначительный уровень FoxP3 [8]. Было показано, что АПК могут инициировать индукцию этой субпопуляции клеток с помощью цитокинов. Так, CD8⁺FoxP3⁻ Т-клетки могут превращаться в CD8⁺FoxP3⁺ Treg с помощью ДК и TGF-β в брыжеечных лимфатических узлах после аллогенной ТГСК, эта субпопуляция клеток мигрирует и пролиферирует в желудочно-кишечном тракте и селезенке. При РТПХ CD8⁺FoxP3⁺ Treg оказывают защитное действие главным образом за счет ингибирования CD4⁺ Т-клеток и В-клеток. CD8⁺ Treg индуцируют как CD8⁺, так и CD4⁺ Treg в

модели РТПХ. Механизмы, с помощью которых CD8⁺ Treg элементируют РТПХ, не совсем ясны. Известно, что CD8⁺FoxP3⁺ Treg взаимодействуют с ДК, снижая экспрессию CD40 и CD80/CD86 на АПК, что снижает активацию и пролиферацию Tc и Th донора после ТГСК, следовательно, развитие оРТПХ [27].

J. Heinrichs и соавт. на модели мышей показали, что аллореактивные CD8⁺ Treg умеренно ослабляли РТПХ, сохраняя при этом эффект «трансплантат против лейкемии», причем комбинированная терапия CD4⁺ Treg и CD8⁺ Treg превосходила монотерапию [28].

Заключение

Анализ научных первоисточников показал, что на сегодняшний день существует множество экспериментальных и клинических данных о вкладе различных субпопуляций Т-лимфоцитов в процесс развития острой и хронической форм РТПХ, что может послужить основой для разработки новых терапевтических подходов к профилактике и терапии этого тяжелого осложнения ТГСК.

Литература

- Justiz Vaillant, A. A. Graft-Versus-Host Disease / A. A. Justiz Vaillant, P. Modi, O. Mohammadi // StatPearls [Electronic resource]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855823/>. Date of access: 27.02.2024.
- Aladağ, E. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review / E. Aladağ, E. Kelkitli, H. Göker // Turk. J. Haematol. 2020 Feb. Vol. 37, N 1. P. 1–4. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157
- Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells / Y. Fang [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2023 Feb. Vol. 24, N 4. Art. 4084. doi: 10.3390/ijms24044084
- Hamilton, B. K. Updates in chronic graft-versus-host disease / B. K. Hamilton // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2021 Dec. Vol. 2021, N 1. P. 648–654. doi: 10.1182/hematology.2021000301
- Zeiser, R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease / R. Zeiser // Br. J. Haematol. 2019 Dec. Vol. 187, N 5. P. 563–572. doi: 10.1111/bjh.16190
- Hill, G. R. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease / G. R. Hill, M. Koyama // Blood. 2020 Jul. Vol. 136, N 4. P. 418–428. doi: 10.1182/blood.2019000952
- T-Cell Subsets in Graft Versus Host Disease and Graft Versus Tumor / H. Jiang [et al.] // Front Immunol. 2021 Oct. Vol. 12. Art. 761448. doi: 10.3389/fimmu.2021.761448
- Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology / G. R. Hill [et al.] // Annu. Rev. Immunol. 2021 Apr. Vol. 39. P. 19–49. doi:10.1146/annurev-immunol-102119-073227
- Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance GvHD via tissue damage / L. Schwab [et al.] // Nat. Med. 2014 Jun. Vol. 20, N 6. P. 648–654. doi:10.1038/nm.3517
- Neutrophils provide cellular communication between ileum and mesenteric lymph nodes at graft-versus-host disease onset / J. Hülsdünker [et al.] // Blood. 2018 Apr. Vol. 131, N 16. P. 1858–1869. doi: 10.1182/blood-2017-10-812891
- Zeiser, R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets / R. Zeiser, B. R. Blazar // N. Engl. J. Med. 2017 Dec. Vol. 377, N 26. P. 2565–2579. doi: 10.1056/NEJMra1703472
- Zhang, M. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases / M. Zhang, S. Zhang // Front Immunol. 2020 Jun. Vol. 11. Art. 1142. doi: 10.3389/fimmu.2020.01142
- Blazar, B. R. CD4⁺ and CD8⁺ T cells each can utilize a perforin-dependent pathway to mediate lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex-disparate recipients / B. R. Blazar, P. A. Taylor, D. A. Vallera // Transplantation. 1997 Aug. Vol. 64, N 4. P. 571–576. doi: 10.1097/00007890-199708270-00004
- Human CD4⁺CD103⁺ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy subjects / M. M. Klicznik [et al.] // Sci. Immunol. 2019 Jul. Vol. 4, N 37. Art. eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995
- Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites / B. V. Kumar [et al.] // Cell. Rep. 2017 Sep. Vol. 20, N 12. P. 2921–2934. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.078
- The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer / S. Yenyuwadee [et al.] // Sci. Adv. 2022 Aug. Vol. 8, N 33. Art. eabo5871. doi: 10.1126/sciadv.aabo5871
- Human resident memory T cells exit the skin and mediate systemic Th2-driven inflammation / J. Strobl [et al.] // J. Exp. Med. 2021 Nov. Vol. 218, N 11. Art. e20210417. doi: 10.1084/jem.20210417
- Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease / M. C. Brügggen [et al.] // Blood. 2014 Jan. Vol. 123, N 2. P. 290–299. doi: 10.1182/blood-2013-07-514372
- The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation / H. Ch. Chang [et al.] // Nat. Immunol. 2010 Jun. Vol. 11, N 6. P. 527–534. doi: 10.1038/ni.1867
- Tumor-Specific IL-9-Producing CD8⁺ Tc9 Cells are Superior Effector Than Type-I Cytotoxic Tc1 Cells for Adoptive Immunotherapy of Cancers / Y. Lu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2014 Feb. Vol. 111, N 6. P. 2265–2270. doi: 10.1073/pnas.1317431111
- The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation / M. Delia [et al.] // Transplant. Cell. Ther. 2021 Nov. Vol. 27, N 11. P. 918.e1–918.e9. doi: 10.1016/j.jtct.2021.08.008
- Железникова, Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова // Журн. инфектологии. 2011. Т. 3, № 1. С. 6–13.

23. Regulatory T Cells in GVHD Therapy / W. W. Guo [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Jun. Vol. 12. Art. 697854. doi: 10.3389/fimmu.2021.697854
24. Gregori, S. Engineered T regulatory type 1 cells for clinical application / S. Gregori, M. G. Roncarolo // *Front. Immunol.* 2018 Feb. Vol. 9. P. 233. doi: 10.3389/fimmu.2018.00233
25. Blazar, B. R. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy / B. R. Blazar, K. P. A. MacDonald, G. R. Hill // *Blood.* 2018 Jun. Vol. 131, N 24. P. 2651–2660. doi: 10.1182/blood-2017-11-785865
26. Tr1 Cells Emerge and Suppress Effector Th17 Cells in Glomerulonephritis / S. Soukou-Wargalla [et al.] // *J. Immunol.* 2023 Dec. Vol. 211, N 11. P. 1669–1679. doi: 10.4049/jimmunol.2300305
27. Newly Found Peacekeeper: Potential of CD8+ Tregs for Graft-Versus-Host Disease / W. Wang [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Nov. Vol. 12. Art. 764786. doi: 10.3389/fimmu.2021.764786
28. CD8+Tregs promote GVHD prevention and overcome the impaired GVL effect mediated by CD4+Tregs in mice / J. Heinrichs [et al.] // *Oncoimmunology.* 2016 Mar. Vol. 5, N 6. Art. e1146842. doi: 10.1080/2162402X.2016.1146842

*Поступила 17.01.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.*

References

1. Justiz Vaillant AA, Modi P, Mohammadi O. Graft-Versus-Host Disease. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30855823/>. [Accessed 27th February 2024].
2. Aladağ E, Kelkitli E, Göker H. Acute Graft-Versus-Host Disease: A Brief Review. *Turk J Haematol.* 2020 Feb;37(1):1-4. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2019.0157
3. Fang Y, Zhu Y, Kramer A, Chen Y, Li YR, Yang L. Graft-versus-Host Disease Modulation by Innate T Cells. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb;24(4):4084. doi: 10.3390/ijms24044084
4. Hamilton BK. Updates in chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec;2021(1):648-54. doi: 10.1182/hematology.2021000301
5. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019 Dec;187(5):563-72. doi: 10.1111/bjh.16190
6. Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. *Blood.* 2020 Jul;136(4):418-28. doi: 10.1182/blood.2019000952
7. Jiang H, Fu D, Bidgoli A, Paczesny S. T-CellSubsets in Graft Versus Host Diseaseand Graft Versus Tumor. *Front Immunol.* 2021 Oct;12:761448. doi: 10.3389/fimmu.2021.761448
8. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, Kean LS, Blazar BR. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Annu Rev Immunol.* 2021 Apr;39:19-49. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073227
9. Schwab L, Goroncy L, Palaniyandi S, Gautam S, Triantafyllopoulou A, Mocsai A, et al. Neutrophil granulocytes recruited upon translocation of intestinal bacteria enhance GvHD via tissue damage. *Nat Med.* 2014 Jun;20(6):648-54. doi: 10.1038/nm.3517
10. Hülsdünker J, Ottmüller KJ, Neeff HP, Koyama M, Gao Z, Thomas OS, et al. Neutrophils provide cellular communication between ileum and mesenteric lymph nodes at graft-versus-host disease onset. *Blood.* 2018 Apr;131(16):1858-69. doi: 10.1182/blood-2017-10-812891
11. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017 Dec;377(26):2565-79. doi: 10.1056/NEJMra1703472
12. Zhang M, Zhang S. T Cells in Fibrosis and Fibrotic Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jun;11:1142. doi: 10.3389/fimmu.2020.01142
13. Blazar BR, Taylor PA, Vallera DA. CD4+ and CD8+ T cells each can utilize a perforin-dependent pathway to mediate lethal graft-versus-host disease in major histocompatibility complex-disparate recipients. *Transplantation.* 1997 Aug;64(4):571-6. doi: 10.1097/00007890-199708270-00004
14. Klicznik MM, Morawski PA, Höllbacher B, Varkhande SR, Motley SJ, Kuri-Cervantes L, et al. Human CD4+CD103+ cutaneous resident memory T cells are found in the circulation of healthy subjects. *Sci Immunol.* 2019 Jul;4(37):eaav8995. doi: 10.1126/sciimmunol.aav8995
15. Kumar BV, Ma W, Miron M, Granot T, Guyer RS, Carpenter DJ, et al. Human Tissue-Resident Memory T Cells Are Defined by Core Transcriptional and Functional Signatures in Lymphoid and Mucosal Sites. *Cell Rep.* 2017 Sep;20(12):2921-34. doi: 10.1016/j.celrep.2017.08.078
16. Yenyuwadee S, Sanchez-Trincado Lopez JL, Shah R, Rosato PC, Boussiotis VA. The evolving role of tissue-resident memory T cells in infections and cancer. *Sci Adv.* 2022 Aug;8(33):eabo5871. doi: 10.1126/sciadv.abo5871
17. Strobl J, Gail LM, Kleissl L, Pandey RV, Smejkal V, Huber J, et al. Human resident memory T cells exit the skin and mediate systemic Th2-driven inflammation. *J Exp Med.* 2021 Nov;218(11):e20210417. doi: 10.1084/jem.20210417
18. Brügggen MC, Klein I, Greinix H, Bauer W, Kuzmina Z, Rabitsch W, Kalhs P, et al. Diverse T-cell responses characterize the different manifestations of cutaneous graft-versus-host disease. *Blood.* 2014 Jan;123(2):290-9. doi: 10.1182/blood-2013-07-514372
19. Chang HCh, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky GL, Jabeen R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nat Immunol.* 2010 Jun;11(6):527-34. doi: 10.1038/ni.1867
20. Lu Y, Hong B, Li H, Zheng Y, Zhang M, Wang S, et al. Tumor-Specific IL-9-Producing CD8+ Tc9 Cells are Superior Effector Than Type-I Cytotoxic Tc1 Cells for Adoptive Immunotherapy of Cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb;111(6):2265-70. doi: 10.1073/pnas.1317431111
21. Delia M, Carluccio P, Mestice A, Chiusolo P, Metafuni E, Bellesi S, et al. The Impact of Graft CD3 Cell/Regulatory T Cell Ratio on Acute Graft-versus-Host Disease and Post-Transplantation Outcome: A Prospective Multicenter Study of Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant*

- Cell Ther. 2021 Nov;27(11):918.e1-918.e9. doi: 10.1016/j.jctc.2021.08.008
22. Zheleznikova GF. Regulatory T lymphocytes in the immune response to infection. Zhurn Infektologii. 2011;3(1):6-13. (In Russ.)
23. Guo WW, Su XH, Wang MY, Han MZ, Feng XM, Jiang EL. Regulatory T Cells in GVHD Therapy. Front Immunol. 2021 Jun;12:697854. doi: 10.3389/fimmu.2021.697854
24. Gregori S, Roncarolo MG. Engineered T regulatory type 1 cells for clinical application. Front Immunol. 2018 Feb;9:233. doi: 10.3389/fimmu.2018.00233
25. Blazar BR, MacDonald KPA, Hill GR. Immune regulatory cell infusion for graft-versus-host disease prevention and therapy. Blood. 2018 Jun;131(24):2651-60. doi: 10.1182/blood-2017-11-785865
26. Soukou-Wargalla S, Kilian C, Velasquez LN, Machicote A, Letz P, Tran HB, et al. Tr1 Cells Emerge and Suppress Effector Th17 Cells in Glomerulonephritis. J Immunol. 2023 Dec;211(11):1669-79. doi: 10.4049/jimmunol.2300305
27. Wang W, Hong T, Wang X, Wang R, Du Y, Gao Q, et al. Newly Found Peacekeeper: Potential of CD8+ Tregs for Graft-Versus-Host Disease. Front Immunol. 2021 Nov;12:764786. doi: 10.3389/fimmu.2021.764786
28. Heinrichs J, Li J, Nguyen H, Wu Y, Bastian D, Daethanasanmak A, et al. CD8+Tregs promote GVHD prevention and overcome the impaired GVL effect mediated by CD4+Tregs in mice. Oncoimmunology. 2016 Mar;5(6):e1146842. doi: 10.1080/2162402X.2016.1146842

Submitted 17.01.2024

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

А.А. Жерносеченко – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии; доцент кафедры детской эндокринологии, клинической генетики и иммунологии, Белорусский государственный медицинский университет,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Жерносеченко Анна Александровна;

М.А. Новикова – научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии;

Я.И. Исайкина – к.б.н., зав. лабораторией клеточных биотехнологий и цитотерапии, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Information about authors:

H.A. Zhernasechanka – Candidate of Biological Sciences, leading research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; associate professor of the Chair of Pediatric Endocrinology, Clinical Genetics and Immunology, Belarusian State Medical University,

e-mail: sapphire.anna@gmail.com – Hanna A. Zhernasechanka;

M.A. Novikova – research officer of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology;

Y.I. Isaikina – Candidate of Biological Sciences, head of the Laboratory of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy, Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.34>

Клинико-anamnestическая характеристика пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и оценка экспрессии лептина

Ю.А. Лызикова¹, М.В. Смирнова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница №2, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 34-39.

Clinical and anamnestic characteristic of patients with endometrial hyperplastic processes and assessment of leptin expression

Yu.A. Lyzikova¹, M.V. Smirnova²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No. 2, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):34-39.

Резюме.

Цель – изучить клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия и экспрессию лептина с помощью иммуногистохимического исследования.

Материал и методы. В исследование включено 117 пациенток, основную группу составили 67 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, группу сравнения – 50 пациенток с гистологически нормальным эндометрием. У всех пациенток изучена экспрессия лептина в эндометрии.

Результаты. Основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, которые встречаются у 11 (16,42%) пациенток, в группе сравнения – у 1 (1,27%), ($\chi^2=6,47$; $p=0,01$). При определении показаний к методу гистологической верификации патологии эндометрия следует учитывать, что чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики составляет 82,09%, его специфичность – 78,00%, что в комплексе с отсутствием специфических клинических проявлений затрудняет диагностику заболевания.

При сравнении индекса массы тела пациенток, частоты ожирения и избыточной массы в обеих группах не получено значимых различий. Однако у пациенток основной группы экспрессия лептина в эндометрии была значимо ниже и составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,03$).

Заключение. Полученные результаты указывают на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Ключевые слова: лептин, гиперпластические процессы эндометрия.

Abstract.

Objectives. To study the clinical manifestations of endometrial hyperplastic processes and leptin expression using immunohistochemical method.

Material and methods. The study included 117 patients, the main group consisted of 67 women of reproductive age with endometrial hyperplastic processes, the comparison group was composed of 50 patients with histologically normal endometrium. The expression of leptin in the endometrium was studied in all patients.

Results. The main clinical manifestation of endometrial hyperplastic processes is spotting bloody discharge not associated with menstruation, which occurs in 11 (16.42%) patients, in the comparison group – in 1 (1.27%), ($\chi^2=6.47$; $p=0.01$). To determine indications for the way of histological verification of endometrial pathology, it should be considered that the sensitivity of the routine ultrasound diagnostic method is 82.09%, its specificity is 78.00%, which combined with the absence of specific clinical manifestations makes the disease diagnosing difficult.

Comparing the body mass index of patients, the incidence of obesity and overweight no significant differences were observed between both groups. However, in patients of the main group the expression of leptin in the endometrium was significantly lower and made up 25.20 (22.00; 27.30), in the comparison group – 27.20 (24.20; 32.00) ($z=2.14$, $p=0.03$). Conclusions. The results obtained demonstrate a decrease of leptin expression in patients with endometrial hyperplastic processes.

Keywords: leptin, endometrial hyperplastic processes.

Введение

Гиперплазия эндометрия является одним из самых распространенных гинекологических заболеваний и является предшественником аденокарциномы эндометрия, представляющей также наиболее распространенное злокачественное новообразование женских половых путей в промышленно развитых странах [1]. В литературных источниках рост заболеваемости злокачественными опухолями женских половых органов связывают с нарушениями жирового обмена, причем тенденция к росту наблюдается у молодых женщин [2].

В то же время, несмотря на большое количество работ, посвященных изучению проблемы гиперпластических процессов эндометрия, не установлены точные механизмы развития заболевания [3]. Наиболее широко представлены данные о связи гормонального дисбаланса и ожирения с развитием патологии эндометрия. Попытки объяснить влияние ожирения на развитие гиперплазии эндометрия сосредоточены главным образом на повышенных уровнях циркулирующих в сыворотке эстрогенов и дефиците прогестерона [4]. В то же время, установлено, что жировая ткань также является эндокринным органом, который вырабатывает и секретирует полипептидные гормоны, среди которых наиболее распространённым и изученным является лептин. Лептин положительно коррелирует с запасами жировой ткани и состоянием питания и играет важную роль в энергетическом балансе и контроле аппетита, при этом его концентрация в крови не является постоянной, а имеет пульсирующий характер [5]. Характер регуляторного влияния лептина зависит от концентрации адипокина: он может оказывать как стимулирующее воздействие, так и ингибирующее влияние на синтез эстрадиола [5].

По некоторым данным, определение в сыворотке крови рецептора лептина в комплексе с другими методами обеспечивает высокую

диагностическую точность диагностики рака эндометрия и молочной железы [6, 7]. Также установлено, что нарушения жирового обмена и инсулинорезистентность связаны с нарушением рецептивности эндометрия, что делает их привлекательной мишенью для терапии [8]. В литературных источниках отсутствуют данные об экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия, что обуславливает актуальность исследования. Цель исследования – изучить клинические проявления гиперпластических процессов эндометрия и экспрессию лептина с помощью иммуногистохимического исследования.

Материал и методы

Все пациентки, включённые в исследование, были госпитализированы в гинекологическое отделение учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница №2» для проведения отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки в период с сентября 2022 по сентябрь 2023 года. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, информированное согласие пациентки, наличие показаний для гистологического исследования эндометрия, результаты иммуногистохимического и морфологического исследования эндометрия. Критерии исключения: беременность, отказ от участия в исследовании, злокачественные новообразования, низкая комплаентность.

Показаниями для гистологического исследования эндометрия в основной группе были: в 55 (82,09%) случаях патология эндометрия, выявленная при ультразвуковом исследовании амбулаторно, 4 (5,97%) пациентки поступили в стационар с аномальным маточным кровотечением (АМК). С одинаковой частотой – 3 (4,48%) показаниями к гистологическому исследованию явились миома матки и образования яичников. В основную группу также вошли по 1 (1,49%)

пациентке с полипом цервикального канала и пролапсом гениталий. В этих случаях пациентки проходили предоперационное обследование. В группе сравнения показаниями для исследования эндометрия были: в 22 (44,00%) случаях образования яичников, в 11 (22,00%) случаях – патология эндометрия, выявленная при сонографии, но не подтвержденная в дальнейшем при гистологическом исследовании. В группу сравнения также включено 5 (10,00%) пациенток с полипами цервикального канала, 2 (4,00%) – с миомой матки, по 3 (6,00%) пациентки с АМК, параовариальными кистами. С одинаковой частотой – 1 (2,00%) показанием к исследованию явились бесплодие и объемное образование малого таза и брюшной полости.

После получения результатов гистологического исследования эндометрия пациентки были разделены на группы. В основную группу включены 67 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия, в группу сравнения – 50 пациенток с гистологически нормальным эндометрием. При анализе гистологической патологии эндометрия в основной группе были получены следующие данные: гиперплазия эндометрия встречалась в 9 (13,43%) случаях, полипы эндометрия в 41 (61,19%), сочетание гиперплазии эндометрия с полипами эндометрия в 17 (25,37%) случаях. У всех пациенток группы сравнения был гистологически нормальный эндометрий. Группы сопоставимы по возрасту: в основной группе средний возраст пациенток составил 43 (36,5; 46) года, в группе сравнения – 39 (32;45,5) лет ($z=-1,351$; $p=0,176$).

Для иммуногистохимического исследования эндометрия использованы антитела Leptin (Cloud Clone, КНР). Морфометрически оценивался процент позитивных клеток к общему количеству клеток в поле зрения с использованием пакета программ ImageJ (НИН, США).

Для определения информативности ультразвукового исследования, выполненного на амбулаторном этапе, определена чувствительность и специфичность метода. Сравнительный анализ между группами проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для оценки статистической значимости долей применялся тест хи-квадрат Пирсона. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. Количественный показатель экспрессии лептина представлен в виде медианы (Me), в качестве

квартильной оценки приведен нижний (LQ) (0,25) и верхний квартили (UQ) (0,75). Для определения диагностической значимости экспрессии лептина использован ROC-анализ. Критическим для отклонения нулевой гипотезы принималось значение $p=0,05$. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета STATISTICA 10.0, MedCalc (free trial-version).

Результаты

При анализе жалоб установлено, что в основной группе мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, встречались у 11 (16,42%) пациенток, что статистически значимо больше, чем в группе сравнения – 1 (2,00%), ($\chi^2=6,47$; $p=0,01$). Жалобы на боли внизу живота различного характера и интенсивности встречались значимо чаще в группе сравнения – у 15 (30,00%) женщин и у 6 (8,96%) пациенток основной группы ($\chi^2=8,61$; $p=0,03$). Отсутствие жалоб на момент осмотра было у 23 (34,33%) пациенток основной группы, в группе сравнения у 17 (34,00%) пациенток ($\chi^2=0,0$; $p=0,97$). Индекс массы тела составил в основной группе 25 (21,7; 28,26) и в группе сравнения 24,63 (20,66; 29,24), ($z=-0,721$; $p=0,471$). Нормальный индекс массы тела в основной группе встречался у 30 (44,70%) пациенток, в группе сравнения у 21 (42,00%) ($\chi^2=0,09$; $p=0,765$). При сравнении частоты избыточной массы тела и нарушения жирового обмена статистически значимых различий между группами не выявлено. Дефицит массы тела отмечен у 6 (12,00%) пациенток с гистологически нормальным эндометрием, в основной группе – у 2 (2,98%) пациенток, ($\chi^2=3,65$; $p=0,05$). При анализе гинекологического анамнеза статистически значимым является наличие миомы матки в основной группе – у 26 (38,74%) пациенток, в группе сравнения миома матки была у 10 (20,00%) женщин, ($\chi^2=4,75$; $p=0,03$). В основной группе 15 (22,35%) пациенток отметили наличие гиперпластических процессов эндометрия в анамнезе, что указывает на рецидивирующий характер заболевания. Экспрессия лептина в эндометрии в основной группе составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,03$) (рис. 1).

У пациенток с гиперплазией эндометрия отмечалась умеренно выраженная экспрессия лептина в разноразмерных железах, очаговая стромальная экспрессия различной степени интенсивности.

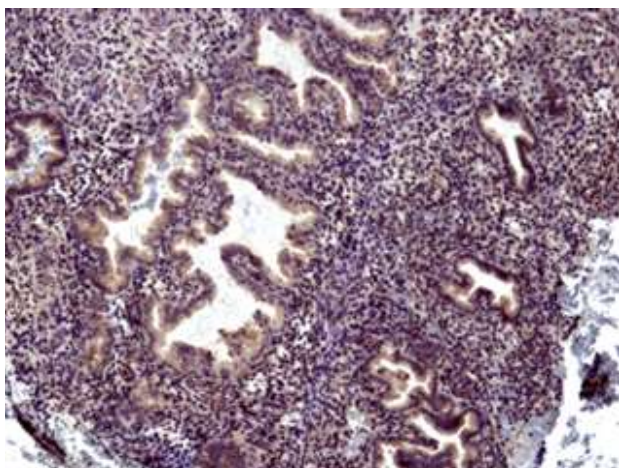


Рисунок 1 – Экспрессия лептина у пациентки с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Увеличение $\times 100$. Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин



Рисунок 2 – ROC-кривая диагностической значимости экспрессии лептина в эндометрии

Обсуждение

При анализе жалоб установлено, что основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией ($p=0,01$). Полученные данные противоречат литературным данным. Так, наиболее частым клиническим симптомом заболевания считается АМК (аномальное маточное кровотечение), частота которого достигает 90% [9, 10].

Нами отмечено, что в группе сравнения значимо чаще встречается синдром хронической тазовой боли – у 30,00% пациенток. В основной группе тазовые боли отметили 8,96% пациенток ($\chi^2=8,61$; $p=0,03$). Полученные результаты можно объяснить тем, что показанием для гистологического исследования эндометрия в 44,00% случаев были образования яичников.

Требуют дальнейшего совершенствования методы оценки патологии эндометрия при ультразвуковом исследовании: в 22,00% случаев патология эндометрия, выявленная при сонографии амбулаторно, не была подтверждена гистологически. При сравнении показаний к морфологическому исследованию с его результатами установлена чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики – 82,09%, его специфичность – 78,00%.

По данным зарубежных исследователей, предикторами патологии эндометрия являются повышенный индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ [11]. Согласно проведенному нами исследованию, не

получено значимых различий между группами при сравнении индекса массы тела. В предыдущих исследованиях нами установлено, что в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия имеет значение дефект передачи сигнала от лептинового рецептора, что нарушает эффекты лептина [12]. С этих позиций представляет научный интерес изучение экспрессии лептина в ткани эндометрия. Для гиперпластических процессов эндометрия характерна экспрессия лептина в эндометрии $\leq 26,3$ (площадь под кривой (AUC) составила 0,641 [95%ДИ 0,527 – 0,745; $p=0,02$]. Чувствительность – 72,92% [95%ДИ 58,2% – 84,7%], специфичность – 51,52% [95%ДИ 33,6 – 69,2%], +LR = 1,50 [95%ДИ 1,0 – 2,2], -LR = 0,57 [95%ДИ 0,3 – 0,9]) (рис. 2).

Проведенное исследование указывает на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Заключение

Основным клиническим проявлением гиперпластических процессов эндометрия являются мажущие кровянистые выделения, не связанные с менструацией, которые встречаются у 11 (16,42%) пациенток, что статистически значимо больше, чем в группе сравнения – 1 (2,00%), ($p=0,01$). При определении показаний к методу гистологической верификации патологии эндометрия следует учитывать, что чувствительность рутинного метода ультразвуковой диагностики составляет 82,09%, его специфичность – 78,00%.

При сравнении индекса массы тела пациенток обеих групп не получено значимых различий, также не установлено различий при сравнении частоты ожирения и избыточной массы тела между группами. Однако у пациенток основной группы экспрессия лептина в эндометрии была значимо ниже и составила 25,20 (22,00;27,30), в группе сравнения – 27,20 (24,20;32,00) ($z=2,14$, $p=0,003$). Полученные результаты указывают на снижение экспрессии лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов. Исследование выполнено за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета (20201765 от 05.11.2020).

Financing. The study was sponsored by the Innovation fund of the Gomel Regional Executive Committee (State Registration No. 20201765, 05.11.2020).

Литература

1. Кравченко, Е. Н. Гиперплазия эндометрия и полипы эндометрия: клинико-анамнестическая характеристика женщин / Е. Н. Кравченко, Е. В. Лаутеншлегер // Фундам. и клин. медицина. 2023. Т. 8, № 4. С. 16–23.
2. Radiology-pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging / E. Dokter [et al.] // Insights Imaging. 2022 Apr. Vol. 13, N 1. P. 80.
3. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания / Е. Г. Шварев [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2023. № 4. С. 35–43.
4. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors / L. F. Mendez-Lopez [et al.] // Arch. Med. Sci. 2017 Feb. Vol. 13, N 1. P. 228–235.
5. Рыжов, Ю. Р. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях / Ю. Р. Рыжов, А. О. Шпаков, А. М. Гзгзян // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26, № 2. P. 53–61.
6. Su, S. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma / S. Su, L. Yin // Contrast Media Mol. Imaging. – 2022 May. Vol. 2022. Art. 7197505.
7. Thrastardottir, T. O. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review / T. O. Thrastardottir, V. J. Copeland, C. Constantinou // Curr. Nutr. Rep. 2023 Mar. Vol. 12, N 1. P. 98–121.
8. Intrauterine hyperglycemia impairs endometrial receptivity via up-regulating SGK1 in diabetes / H. Xu [et al.] // Sci. China Life. Sci. 2022 Aug. Vol. 65, N 8. P. 1578–1589.
9. Коморбидные гинекологические заболевания и структура эндометрия у женщин различного возраста с гиперплазией слизистой оболочки матки / Э. А. Казачкова [др.] // Вестн. Совета молодых учёных и специалистов Челябин. обл. 2017. Т. 2, № 3. С. 103–106.
10. Сравнение различных методов аблации при гиперпластических процессах эндометрия / А. А. Попов [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 26. С. 1942–1945.
11. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women / D. Kuai [et al.] // Discov. Oncol. 2023 Jul. Vol. 14, N 1. P. 121–130.
12. Лызикова, Ю. А. Определение уровня лептина и растворимого рецептора лептина у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия / Ю. А. Лызикова, М. В. Смирнова // Проблемы здоровья и экологии. 2023. Т. 20, № 2. С. 22–26.

Поступила 09.02.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Kravchenko EN, Lautenshleger EV. Endometrial hyperplasia and endometrial polyps: clinical and anamnestic characterization of women. Fundam Klin Meditsina. 2023;8(4):16-23. (In Russ.)
2. Dokter E, Anderson L, Cho SM, Cohen-Hallaleh V, Lam KM, Saidi SA, et al. Radiology-pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging. Insights Imaging. 2022 Apr;13(1):80. doi: 10.1186/s13244-022-01218-3
3. Shvarev EG, Dikareva LV, Zueva AR, Tishkova OG, Zaytseva OE, Ukhanova YuYu. Hyperplastic processes in the endometrium: controversial and unsolved problems of the disease. Ros Vestn Akushera-ginekologa. 2023;(4):35-43. (In Russ.)
4. Méndez-López LF, Zavala-Pompa A, Cortés-Gutiérrez EI, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI. Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. Arch Med Sci. 2017 Feb;13(1):228-235. doi: 10.5114/aoms.2017.64721
5. Ryzhov YuR, Shpakov AO, Gzgzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and prospects for its use in assisted reproductive technologies. Problemy Reproduktsii. 2020;26(2):53-61. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20202602153
6. Su S, Yin L. Application of Pelvic Magnetic Resonance Imaging Scan Combined with Serum Pyruvate Kinase Isozyme M2, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, and Soluble Leptin Receptor Detection in Diagnosing Endometrial Carcinoma. Contrast Media Mol Imaging.

- 2022 May;2022:7197505. doi: 10.1155/2022/7197505
7. Thrastardottir TO, Copeland VJ, Constantinou C. The Association Between Nutrition, Obesity, Inflammation, and Endometrial Cancer: A Scoping Review. *Curr Nutr Rep.* 2023 Mar;12(1):98-121. doi: 10.1007/s13668-022-00447-8
 8. Xu H, Li J, Jin L, Zhang D, Chen B, Liu X, et al. Intrauterine hyperglycemia impairs endometrial receptivity via up-regulating SGK1 in diabetes. *Sci China Life Sci.* 2022 Aug;65(8):1578-89. doi: 10.1007/s11427-021-2035-2
 9. Kazachkova EA, Goshgarly AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL, Rogozina AA. Comorbid gynecologic diseases and endometrial structure in women of different ages with uterine mucosal hyperplasia. *Vestn Soveta Molodykh Uchenykh Spetsialistov Chelyab Obl.* 2017;2(3):103-6. (In Russ.)
 10. Popov AA, Alieva AS, Manannikova TN, Barto RA. Comparison of different ablation techniques for endometrial hyperplastic processes. *RMZh Mat' Ditya.* 2017;(26):1942-5. (In Russ.)
 11. Kuai D, Tang Q, Tian W, Zhang H. Rapid identification of endometrial hyperplasia and endometrial endometrioid cancer in young women. *Discov Oncol.* 2023 Jul;14(1):121. doi: 10.1007/s12672-023-00736-w
 12. Lyzikova YuA, Smirnova MV. Determination of leptin and soluble leptin receptor levels in patients with endometrial hyperplastic processes. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2023;20(2):22-6. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-03

Submitted 09.02.2024

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

Ю.А. Лызикова – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПК и П, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>,

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Лызикова Юлия Анатольевна;

М.В. Смирнова – врач ультразвуковой диагностики, Гомельская городская клиническая больница №2, <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>.

Information about authors:

Yu.A. Lyzikova – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Obstetrics and Gynecology with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-8465-9368>,

e-mail: lyzikovayulia@yandex.by – Yuliya. A. Lyzikova;

M.V. Smirnova – ultrasound diagnostics doctor, Gomel City Clinical Hospital No. 2, <https://orcid.org/0000-0002-2606-7006>.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.40>

Корреляция уровня триглицеридов и половых гормонов в сыворотке крови с величиной висцеральной жировой ткани у пациентов с эректильной дисфункцией

В.М. Бондаренко, С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко

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

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 40-48.

Correlation of the triglycerides level and sex hormones in the blood serum with the amount of visceral adipose tissue in patients with erectile dysfunction

V.M. Bondarenko, S.I. Pimanov, E.V. Makarenko

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

Vestnik VGMU. 2024;23(1):40-48.

Резюме.

Цель исследования – установить корреляцию величины висцеральной жировой ткани (ВЖТ) различной локализации с уровнем триглицеридов и половых гормонов в сыворотке крови пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД). Материал и методы. Обследовано 47 мужчин с ЭД в возрасте Me (25; 75) 52,0 (44,0; 55,0) года. Все обследованные заполнили опросник «Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)». Критерием наличия ЭД было снижение показателя шкалы МИЭФ-5 менее 20 баллов. Ультразвуковое исследование для измерения величины ВЖТ различной локализации осуществляли на аппарате «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) с конвексным 4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками. Оценивали также толщину интима-медиа сонных артерий. Определение уровня сывороточного тестостерона, пролактина, эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов осуществлялось методом радиоиммунологического анализа.

Результаты. Установлена умеренная отрицательная корреляция содержания тестостерона в сыворотке крови с количеством внутрибрюшной висцеральной жировой ткани ($r=-0,517$; $p<0,001$) и площадью нижней части периренальной жировой ткани ($r=-0,417$; $p=0,004$), а также слабая отрицательная корреляция уровня сывороточного тестостерона с величиной эпикардиальной висцеральной жировой ткани ($r=-0,326$; $p=0,025$) и толщиной интима-медиа слева ($r=-0,379$; $p=0,009$). Не обнаружено ассоциации между ультразвуковыми показателями величины жировой ткани и содержанием в сыворотке крови эстрадиола, пролактина, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Выявлена положительная корреляция умеренной силы между содержанием триглицеридов в сыворотке крови и величиной внутрибрюшной ($r=0,609$; $p<0,001$) и перикардиальной висцеральной жировой ткани ($r=0,501$; $p<0,001$), а также площадью нижней части периренальной жировой ткани ($r=0,415$; $p=0,008$).

Заключение. Имеется слабая отрицательная корреляция уровня сывороточного тестостерона и умеренная положительная корреляция содержания триглицеридов в сыворотке крови с величиной висцеральной жировой ткани.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, висцеральная жировая ткань, триглицериды, тестостерон.

Abstract.

Objectives. To establish the correlation between the amount of visceral adipose tissue (VAT) of various localization and the level of triglycerides and sex hormones in the blood serum of patients with erectile dysfunction (ED).

Material and method. 47 men with ED aged Me (25; 75) 52.0 (44.0; 55.0) years were examined. All subjects filled in the International Index of Erectile Function (IIEF-5) questionnaire. The criterion for the presence of ED was less than 20 points decrease in the IIEF-5 scale score. Ultrasound examination to measure the value of VAT of various localization

was carried out on a Logiq E9 device (GE Healthcare, USA) with convex 4.0 MHz and linear 10.0 MHz sensors. The intima-media thickness of the carotid arteries was also assessed. The level of serum testosterone, prolactin, estradiol, follicle-stimulating and luteinizing hormones was determined by means of radioimmunoassay.

Results. A moderate negative correlation was established between the content of testosterone in the blood serum and the amount of intra-abdominal visceral adipose tissue ($r=-0.517$; $p<0.001$) and the area of the lower part of the perirenal adipose tissue ($r=-0.417$; $p=0.004$), as well as a weak negative correlation between the level of serum testosterone with the value of epicardial visceral adipose tissue ($r=-0.326$; $p=0.025$) and left intima-media thickness ($r=-0.379$; $p=0.009$). No association was found between ultrasound indicators of the amount of adipose tissue and the content of estradiol, prolactin, follicle-stimulating and luteinizing hormones in the blood serum. A positive correlation of moderate strength was found between the content of triglycerides in the blood serum and the amount of intra-abdominal ($r=0.609$; $p<0.001$) and pericardial visceral adipose tissue ($r=-0.501$; $p<0.001$), as well as the area of the lower part of perirenal adipose tissue ($r=0.415$; $p=0.008$).

Conclusions. There is a weak negative correlation between serum testosterone levels and a moderate positive correlation between serum triglyceride levels and the amount of visceral adipose tissue.

Keywords: *erectile dysfunction, visceral adipose tissue, triglycerides, testosterone.*

Введение

Эректильная дисфункция (ЭД) является важной проблемой здравоохранения, которая может существенно повлиять на психосоциальное благополучие мужчины. ЭД традиционно считалась болезнью пожилых мужчин, однако современные данные свидетельствуют о росте заболеваемости ЭД у мужчин моложе 40 лет. Крупные международные исследования показали, что распространенность ЭД у молодых мужчин достигает 30%. В нескольких исследованиях этиология ЭД была разделена на психогенные и органические причины. Этиологические факторы органической ЭД включают васкулогенные, эндокринологические, нейрогенные, ятрогенные и структурные компоненты [1]. В дополнение к классическим причинам органической ЭД, таким как возраст, сахарный диабет (СД), дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и симптомы нижних мочевыводящих путей, с развитием ЭД связано несколько распространенных факторов, таких как ожирение, ограничение или отсутствие физических упражнений [2, 3]. Существенные шаги были предприняты в изучении связи между ЭД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2]. Установлено более выраженное повышение риска ЭД на фоне абдоминального ожирения в сочетании с повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженным содержанием холестерина липопротеинов высокой плотности (хЛПВП).

Тестостерон (Т) играет важную роль в поддержании мужской сексуальной функции. Имеются сообщения ряда исследователей, что свя-

занное с возрастом снижение уровня Т у мужчин усугубляется ожирением, метаболическим синдромом (МС) и СД 2 типа. Взаимосвязь между ожирением и дефицитом андрогенов является областью активных исследований. Частота выявления низкого уровня Т при ожирении может варьировать от 20% до 64% в зависимости от популяции. У пожилых мужчин с ожирением и МС уровень общего циркулирующего сывороточного Т был ниже по сравнению со здоровыми мужчинами той же возрастной группы [4].

Ранее нами было установлено увеличение количества внутрибрюшной, околопочечной и околосердечной висцеральной жировой ткани (ВЖТ) у пациентов с ЭД [3]. В то же время представляется важным оценить взаимосвязь ВЖТ с метаболическими и гормональными нарушениями у мужчин с ЭД.

Цель настоящего исследования – установить корреляцию величины ВЖТ различной локализации с уровнем ТГ и половых гормонов в сыворотке крови пациентов с ЭД.

Материал и методы

Нами обследовано 47 мужчин с ЭД в возрасте Me (25; 75) 52,0 (44,0; 55,0) года. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом при УЗ «Витебская областная клиническая больница». Все обследованные заполнили опросник «Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5)». Критерием наличия ЭД было снижение показателя шка-

лы МИЭФ-5 менее 20 баллов. Всем пациентам рассчитывали ИМТ и измеряли окружность талии (ОТ).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) для измерения величины ВЖТ различной локализации осуществляли на аппарате «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) с конвексным 4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками с использованием методик, описанных нами ранее [5-7]. Оценивали также толщину интима-медиа сонных артерий.

Определение уровня Т, пролактина, эстрадиола, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) осуществлялось в отделении радионуклидной диагностики УЗ «Витебская областная клиническая больница» методом радиоиммунологического анализа с использованием наборов Унитарного предприятия «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» на установке для радиоиммунологических исследований «Наркотест» (Россия). Проводилось лабораторное исследование с оценкой уровня глюкозы, общего холестерина, хЛПВП, холестерина липопротеинов низкой плотности (хЛПНП) и ТГ в сыворотке крови.

Статистическая обработка полученных результатов была выполнена на персональном компьютере с применением стандартного паке-

та программ Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla.», (USA). Для представления числовых значений полученных результатов применялась описательная статистика в виде медианы (Me), 25-й и 75-й квартилей (25; 75). Оценка корреляции (r) осуществлялась по непараметрическому критерию Спирмена. Коррелятивную связь оценивали как очень сильную при значении r, равном 0,90-1,00, как сильную при значении r – 0,70-0,89, умеренную при значении r – 0,40-0,69, слабую при значении r – 0,10-0,39 и незначимую при r – 0,00-0,10.

Результаты

Обследованные нами пациенты имели массу тела 98,0 (86,0; 110,5) кг, ИМТ – 31,3 (28,1; 34,7) кг/м² и ОТ, равную 107,0 (101,0; 118,0) см. Показатели шкалы МИЭФ-5 составили 13,50 (5,00; 18,00). Уровень ТГ сыворотке в крови равнялся 1,54 (1,00; 2,40) ммоль/л, а содержание Т – 4,78 (2,63; 6,69) нг/мл.

Результаты корреляционного анализа величины ВЖТ с содержанием Т и ТГ представлены в таблице.

Установлена умеренная отрицательная корреляция между содержанием Т в сыворотке крови и количеством внутрибрюшной ВЖТ, а также площадью нижней части периренальной жировой

Таблица – Корреляция уровня тестостерона и триглицеридов в сыворотке крови пациентов с эректильной дисфункцией с ультразвуковыми показателями величины жировой ткани

Ультразвуковой показатель	Единицы измерения	Значение показателя Me (25; 75)	Корреляция с уровнем тестостерона		Корреляция с уровнем триглицеридов	
			r ¹	p ¹	r ¹	p ¹
ТВБЖТ-1 (F. Armellini и соавт., 1993)	мм	68,0 (52,0; 94,0)	-0,517	<0,001	0,609	<0,001
ПНОПЖТ справа (W.Gong и соавт., 2007)	см ²	26,9 (21,2; 39,3)	-0,414	0,004	0,423	0,007
ПНОПЖТ слева (W.Gong и др., 2007)	см ²	28,3 (17,7; 32,4)	-0,408	0,005	0,430	0,006
ПНОПЖТ среднее (W.Gong и соавт., 2007)	см ²	27,6 (20,4; 37,0)	-0,417	0,004	0,415	0,008
ТЭЖТ (G. Iacobellis и др., 2003)	мм	3,9 (2,5; 5,7)	-0,326	0,025	0,206	0,201
ТПЖТ (H.J. Willens и др., 2008)	мм	4, 5 (2,5; 7,7)	-0,201	0,175	0,501	<0,001
ТПКЖ (F. Armellini и др., 1993)	мм	16,0 (10,0; 21,0)	0,039	0,795	0,118	0,467
Толщина интима-медиа справа	мм	0,6 (0,5; 0,8)	-0,149	0,323	0,211	0,192
Толщина интима-медиа слева	мм	0,7 (0,5; 0,9)	-0,379	0,009	0,249	0,121

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистический показатель значимости; ТВБЖТ-1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; ПНОПЖТ – площадь нижней части периренальной жировой ткани; ТЭЖТ – толщина эпикардальной жировой ткани; ТПЖТ – толщина перикардальной жировой ткани; ТПКЖ – толщина подкожной жировой ткани, измеренная на 1 см выше пупка.

вой ткани (ЖТ). Имела место слабая отрицательная корреляция уровня Т с величиной эпикардиальной ЖТ и толщиной интима-медиа слева. В то же время отсутствовала статистически значимая зависимость между сывороточным уровнем Т и количеством подкожной ЖТ.

Выявлена положительная корреляция умеренной силы между содержанием ТГ в сыворотке крови и величиной внутрибрюшной и перикардиальной ВЖТ, а также площадью нижней части периренальной ЖТ. Не отмечено соотношения между содержанием ТГ в сыворотке крови и толщиной подкожной ЖТ.

Статистически значимая корреляция между величиной ЖТ и содержанием в сыворотке крови глюкозы, общего холестерина, хЛПВП и хЛПНП отсутствовала.

Ассоциации между ультразвуковыми показателями величины ЖТ и содержанием в сыворотке крови эстрадиола, пролактина, ФСГ и ЛГ не было найдено (рис.), за исключением слабой корреляции между содержанием ФСГ и толщиной интима-медиа слева ($r=0,334$; $p=0,035$).

Обсуждение

Результаты выполненного нами исследования позволили установить взаимосвязь величины ВЖТ со сниженным содержанием Т и увеличением уровня ТГ в сыворотке крови пациентов с ЭД. Такие результаты согласуются с описанием наблюдений, в которых отмечено сочетание ЭД с гипогонадизмом и гипертриглицеридемией. Анализ данных проспективных исследований позволил предположить, что количество ЖТ в организме влияет на уровень половых гормонов. Подтверждение ассоциации между величиной ЖТ в организме и уровнем половых гормонов у мужчин получено при измерении содержания жира в организме с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и антропометрических показателей (ИМТ и ОТ). Увеличение количества ЖТ в организме было связано с более низким уровнем циркулирующего Т (общего и свободного) и повышением содержания свободного эстрадиола в крови у мужчин. Ожирение способствует снижению уровня Т в

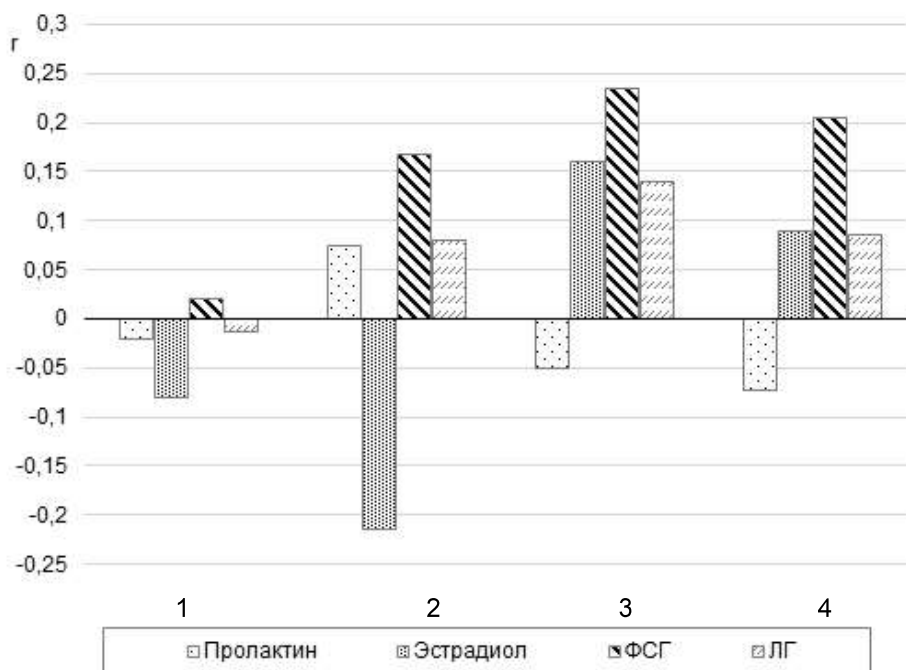


Рисунок – Корреляция сывороточного уровня половых гормонов с ультразвуковыми показателями количества висцеральной жировой ткани у пациентов с эректильной дисфункцией: 1 – толщина внутрибрюшной висцеральной жировой ткани до передней стенки аорты; 2 – площадь нижней части околопочечной жировой ткани; 3 – толщина эпикардиальной жировой ткани; 4 – толщина перикардиальной жировой ткани; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон

плазме крови, развитию гипогонадизма и увеличивает риск сосудистой патологии. В свою очередь, эндотелиальная дисфункция и дефицит андрогенов связаны с патофизиологическими механизмами формирования ЭД [8].

Адипоцит функционирует как эндокринная клетка, продуцируя и секретируя адипокины, в числе которых лептин является важным компонентом. Рецепторы лептина присутствуют на клетке Лейдига. При ожирении у мужчин избыток циркулирующего лептина способен ингибировать базальную и индуцированную хорионическим гонадотропином секрецию Т. Этот вывод подтверждается исследованиями, в которых обнаружили отрицательную корреляцию между ожирением, уровнем лептина, с одной стороны, и содержанием Т – с другой [9].

С.У. Hong с соавт. [10] предположили молекулярный механизм, лежащий в основе ингибирования стероидогенеза в яичках провоспалительными цитокинами. Повышенная активность ароматазы в ВЖТ ведет к увеличению уровня циркулирующего эстрадиола, который подавляет продукцию Т по механизму отрицательной обратной связи. Одним из возможных путей угнетения продукции Т может быть образование провоспалительных цитокинов в ЖТ при ожирении. Было продемонстрировано, что фактор некроза опухоли α ингибирует стероидогенез в клетках.

Проведенные ранее исследования свидетельствуют о том, что висцеральное ожирение ассоциировано с провоспалительным состоянием, которое приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушению эректильной функции. Эндотелиальная дисфункция у мужчин с избыточной массой тела может способствовать возникновению ЭД из-за снижения кровотока и аномальной агрегации тромбоцитов, а также нарушенной способности к расслаблению сосудистых гладкомышечных клеток, возможно, из-за уменьшения образования оксида азота [4].

Для изучения связи между ЭД, функцией эндотелия и маркерами системного воспаления F. Giugliano с соавт. обследовали 80 мужчин с ожирением, имеющих ЭД и без таковой не отличавшихся по возрасту [11]. При этом у пациентов с ожирением и ЭД было отмечено нарушение эндотелиальной функции и определялись более высокие концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов (интерлейкина 6, 8 и 18), а также С-реактивного белка. Ассоциация между значениями шкалы МИЭФ-5 и показателями дис-

функции эндотелия не исключает возможность общего сосудистого механизма, лежащего в основе ЭД у мужчин с ожирением.

Имеется достаточно доказательств, указывающих на то, что центральное ожирение играет ключевую роль в развитии воспаления и влияет на функцию эндотелия. Инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и субклиническое воспаление, связанные с ожирением, могут способствовать более высокому сердечно-сосудистому риску у пациентов с избыточной массой тела [4].

В 50-80% случаев этиология ЭД связана с органическими причинами. Такие факторы риска, как курение, дислипидемия, СД и ожирение, сопряженные с ССЗ, присутствуют в 92% случаев у пациентов с ЭД и считаются ее предикторами. Несмотря на отсутствие общепринятых рекомендаций, эксперты предлагают стратификацию кардиометаболического риска у мужчин с ЭД [12].

Вышеуказанные факторы риска представляют собой потенциальную угрозу эндотелию полового члена и гладкой мускулатуре мышечной ткани, приводящую к функциональным и структурным изменениям. Связь между этими состояниями может заключаться во взаимодействии уровня андрогенов, наличии хронического воспаления и сердечно-сосудистых факторов риска, определяющих развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, приводящих к нарушениям пенильного и коронарного кровообращения. Поскольку диаметр артерий полового члена меньше по сравнению с коронарными артериями, пенильные артерии более чувствительны к эндотелиальной дисфункции. По этой причине ЭД может быть индикатором системной эндотелиальной дисфункции. С клинической точки зрения, поскольку ЭД может предшествовать ССЗ, ее можно использовать в качестве раннего маркера для выявления мужчин с более высоким риском развития ССЗ [13].

ССЗ и ЭД – два состояния, которые часто существуют. Более того, они имеют одну и ту же патологическую основу – эндотелиальную дисфункцию. Симптомы ЭД за три-пять лет предшествуют клиническим проявлениям ССЗ [14]. В связи с этим ранняя диагностика ЭД становится еще более важной, поскольку длительная продолжительность ЭД связана с тяжелой эндотелиальной дисфункцией [15]. Это может быть основанием для детального скринингового обследования пациентов с ЭД на предмет ССЗ и проведения вторичной профилактической коррекции сердеч-

но-сосудистых факторов риска. В первую очередь это касается молодых мужчин без СД, но с нарушенной эректильной функцией.

Возможно, тесная связь между ЭД и ССЗ в определенной степени объясняет аналогичное по локализации увеличение количества ЖТ при ЭД, АГ и ИБС [16].

В последнее время значение метаболически здорового ожирения (МЗО) как фактора риска ССЗ вызывает все больший интерес. Продолжные исследования показали, что МЗО вызывает повреждение сосудов, что соответствует нарушению кровотока в половом члене, обнаруженному у пациентов с ЭД. Полученные в настоящее время данные свидетельствуют о том, что МЗО не представляет собой доброкачественное состояние и меры по улучшению образа жизни являются обязательными [17].

Связь между ЭД и гипертриглицеридемией все еще остается дискуссионной. Предыдущие исследования, оценивающие взаимосвязь между ЭД и уровнем ТГ, продемонстрировали противоречивые результаты. S.C. Kim [18.] не наблюдал никакой связи между ТГ и ЭД в когорте 943 пациентов с ЭД. Напротив, T.Y. Ahn с соавт. [19] при обследовании 1570 корейских мужчин в возрасте от 40 до 79 лет зафиксировали более высокие уровни ТГ у субъектов с ЭД. Уровни Т или сульфата дегидроэпиандростерона в сыворотке крови между группами пациентов с ЭД и без ЭД также значительно различались. В популяционном опросе 612 мужчин старше 40 лет в Южной Австралии было показано, что уровни ТГ являются независимыми предикторами ЭД. M.M. Fung и соавт. [20], анализируя данные 570 участников проспективного исследования Rancho Bernardo, сообщили, что после 25-летнего наблюдения как высокий уровень ТГ, так и дислипидемия могут предсказать начало ЭД. Такие показатели, как возраст, ИМТ, уровень холестерина и ТГ были значимо связаны с повышенным риском ЭД. Пока окончательно не установлено, является ли гипертриглицеридемия при ЭД лишь биомаркером повышенного риска ССЗ или представляет собой фактор, активно воздействующий на прогрессирование заболевания. Тем не менее, измерение уровня ТГ является обоснованным для всех пациентов с ЭД, поскольку это может помочь выделить субъектов, которые заслуживают более интенсивной терапии и последующего наблюдения [21].

Повышенный индекс триглицериды-глюкоза (уровень ТГ натошак (мг/дл) \times уровень глюкозы

натошак (мг/дл)/2) был связан с увеличением распространенности ЭД в группе 50-летних мужчин (отношение шансов =1,35, 95% доверительный интервал: 1,05, 1,74). В репрезентативном поперечном исследовании установлено, что высокие уровни индекса триглицериды-глюкоза были связаны с более высокой распространенностью ЭД среди взрослых мужчин в США [22]. Предполагается, что индекс триглицериды-глюкоза может быть полезен при диагностике ЭД и наблюдении за пациентами с ЭД.

В исследование, которое было проведено В.R. Heruti с соавт. [23], было включено 88 мужчин в возрасте $35,9 \pm 7,1$ года (диапазон: 25-51 год), в том числе 21 мужчина с «чистой» тяжелой гипертриглицеридемией (уровень ТГ ≥ 500 мг/дл и уровень холестерина не-ЛПВП ≤ 189 мг/дл), 34 мужчины с «чистой» тяжелой гиперлипидемией (уровень х-ЛПВП ≥ 190 мг/дл и ТГ ≤ 199 мг/дл) и 33 мужчины с нормальным уровнем холестерина. Между указанными группами отсутствовали значимые отличия по возрасту и тяжести ЭД. Распространенность ЭД была выше среди мужчин с «чистой» тяжелой гипертриглицеридемией, чем у субъектов с «чистой» тяжелой гиперлипидемией (42,9% против 29,4%) и мужчин с нормальным уровнем холестерина (42,9% против 24,2%). Авторы пришли к выводу, что гипертриглицеридемия может быть независимым фактором риска ЭД.

Аналогичные результаты получены G. Cogona с соавт. [21] на основании ретроспективного исследования с участием 3990 мужчин, обратившихся по поводу ЭД, и проспективного исследования, в которое было включено 1687 человек. Среди обследованных пациентов после поправки на факторы, искажающие результаты, более высокие уровни ТГ были связаны с артериогенной ЭД и более высоким риском клинического и биохимического гипогонадизма. Была подтверждена отрицательная связь между нарушением кровотока в половом члене и более высокими уровнями ТГ, даже когда из анализа были исключены субъекты, принимающие гиполлипидемические препараты, или лица с СД. В проспективном исследовании было продемонстрировано, что повышенные уровни ТГ были независимо связаны с более высокой частотой возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (относительный риск составил 2,469 [1,019; 5,981]; $p=0,045$) по сравнению с остальной частью выборки. Также была установлена связь повышенного уровня ТГ с нарушением кровотока в половом члене.

В проспективном перекрестном исследовании с участием 276 мужчин с различной степенью тяжести ЭД установлено, что уровень ТГ в сыворотке был увеличен, а хЛПВП существенно снижен у пациентов с ЭД ($p=0,001$). Содержание Т также было снижено у участников с ЭД ($p=0,022$) [15].

Принимая во внимание, что ЭД является клиническим состоянием, характеризующимся повреждением мелких сосудов и повышенным сердечно-сосудистым риском, можно полагать, что гипертриглицеридемия может принимать участие в связанных с ЭД изменениях сосудов полового члена. Предполагается, что повышенное содержание ТГ в сыворотке крови может способствовать эндотелиальной дисфункции путем снижения производства NO и вызывать NO-опосредованную ЭД [21].

Известно, что в первую очередь холестерин, а не ТГ является патогенетическим признаком атеросклероза. Он накапливается как внутриклеточно в пенных клетках, так и внеклеточно в бляшках. В то же время липолиз богатых ТГ липопротеинов приводит к образованию жирных кислот, лизолецитина и других реактивных липидов. Исследования *in vitro* показали участие этих липидов в воспалении, экспрессии молекул адгезии и стимулировании коагуляции. Кроме того, исследования *ex vivo* показали, что липолиз липопротеинов приводит к увеличению проницаемости кровеносных сосудов и может способствовать их большей инфильтрации липопротеинами низкой плотности [24].

Возможно, гипогонадизм и гипертриглицеридемия связаны патогенетически. Данные рандомизированных клинических испытаний и обсервационных исследований показали, что назначение тестостерона приводило к значительному снижению уровней ТГ [21]. Результаты выполненного мета-анализа 59 исследований, в которых приняли участие 3029 пациентов, получавших лечение тестостероном, и 2049 мужчин контрольной группы продемонстрировали существенное влияние применения тестостерона на содержание ЖТ и величину мышечной массы. Кроме того, лечение тестостероном приводило к снижению уровней общего холестерина и ТГ [25].

Изменения образа жизни могут снизить риск сексуальной дисфункции. Отмечен положительный эффект уменьшения калоража пищевых продуктов, отказа от алкогольных напитков и

ограничения продуктов, содержащих фруктозу. Кроме того, регулярная физическая активность также способствует устранению такого фактора риска ЭД, как гипертриглицеридемия [21].

Заключение

1. Установлена умеренная отрицательная корреляция содержания тестостерона в сыворотке крови с количеством внутрибрюшной висцеральной жировой ткани ($r=-0,517$; $p<0,001$) и площадью нижней части периренальной жировой ткани ($r=-0,417$; $p=0,004$), а также слабая отрицательная корреляция уровня сывороточного тестостерона с величиной эпикардальной висцеральной жировой ткани ($r=-0,326$; $p=0,025$) и толщиной интима-медиа слева ($r=-0,379$; $p=0,009$).

2. Выявлена положительная корреляция умеренной силы между содержанием триглицеридов в сыворотке крови и величиной внутрибрюшной ($r=0,609$; $p<0,001$) и перикардальной висцеральной жировой ткани ($r=-0,501$; $p<0,001$), а также площадью нижней части периренальной жировой ткани ($r=0,415$; $p=0,008$).

Литература

1. Nguyen, H. M. T. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors / H. M. T. Nguyen, A. T. Gabrielson, W. J. G. Hellstrom // *Sex. Med. Rev.* 2017 Oct. Vol. 5, N 4. P. 508–520. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.004
2. Shamloul, R. Erectile dysfunction / R. Shamloul, H. Ghanem // *Lancet.* 2013 Jan. Vol. 381, N 9861. P. 153–165. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0
3. Бондаренко, В. М. Патогенетические аспекты эректильной дисфункции / В. М. Бондаренко, Н. И. Доста, А. А. Жебентяев // *Новости хирургии.* 2015. Т. 23, № 2. С. 217–225.
4. Esposito, K. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men / K. Esposito, D. Giugliano // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011 Jul. Vol. 90, N 1. P. 169–173. doi: 10.1038/clpt.2011.91
5. Оценка результатов измерения количества висцеральной жировой ткани при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии / С. И. Пиманов [и др.] // *Ультразвуковая и функционал. диагностика.* 2016. № 4. С. 59–72.
6. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования / В. М. Бондаренко [и др.] // *Вестн. ВГМУ.* 2013. Т. 12, № 1. С. 31–37.
7. Пиманов, С. И. Выбор оптимальной ультразвуковой методики измерения количества висцеральной жировой ткани / С. И. Пиманов, В. М. Бондаренко, Е. В. Макаренко // *Проблемы здоровья и экологии.* 2019. Т. 62, № 4. С. 105–113. doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-21
8. Relationship of sex steroid hormones with body size and

- with body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in US men / B. Trabert [et al.] // *Cancer Causes Control*. 2012 Dec. Vol. 23, N 12. P. 1881–1891. doi: 10.1007/s10552-012-0024-9
9. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy / K. P. Imprialos [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018 Jan. Vol. 26, N 2. P. 130–142. doi: 10.2174/157016115666170609101502
 10. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha / C. Y. Hong [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* 2004 Apr. Vol. 24, N 7. P. 2593–2604. doi: 10.1128/MCB.24.7.2593-2604.2004
 11. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men / F. Giugliano [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* 2004 Jul-Aug. Vol. 27, N 7. P. 665–669. doi: 10.1007/BF03347500
 12. Sanchez, E. Erectiledysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies / E. Sanchez, A. W. Pastuszak, M. Khera // *Transl. Androl. Urol.* 2017. Vol. 6, N 1. P. 28–36. doi: 10.21037/tau.2016.10.01
 13. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease / G. Gandaglia [et al.] // *Eur. Urol.* 2014 May. Vol. 65, N 5. P. 968–978. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.023
 14. The erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review / C. C. Diaconu [et al.] // *Acta Cardiol.* 2020 Aug. Vol. 75, N 4. P. 286–292. doi: 10.1080/00015385.2019.1590498
 15. Can High Visceral Adiposity Index Be a Risk Factor for Sexual Dysfunction in Sexually Active Men? / M. S. Bolat [et al.] // *J. Sex. Med.* 2020 Oct. Vol. 17, N 10. P. 1926–1933. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.06.014
 16. Бондаренко, В. М. Ультразвуковая диагностика локальных жировых депо у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / В. М. Бондаренко, С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко // *Вестн. ВГМУ*. 2019. Т. 18, № 5. С. 84–98. doi: 10.22263/2312-4156.2019.5.84
 17. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility / G. Rastrelli [et al.] // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 14, N 5. P. 321–334. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827
 18. Kim, S. C. Hyperlipidemia and erectile dysfunction / S. C. Kim // *Asian. J. Androl.* 2000 Sep. Vol. 2, N 3. P. 161–166.
 19. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study / T. Y. Ahn [et al.] // *J. Sex. Med.* 2007 Sep. Vol. 4, N 5. P. 1269–1276. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00554.x
 20. Fung, M. M. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study / M. M. Fung, R. Bettencourt, E. Barrett-Connor // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004 Apr. Vol. 43, N 8. P. 1405–1411. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.041
 21. High Triglycerides Predicts Arteriogenic Erectile Dysfunction and Major Adverse Cardiovascular Events in Subjects With Sexual Dysfunction / G. Corona [et al.] // *J. Sex. Med.* 2016 Sep. Vol. 13, N 9. P. 1347–1358. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.004
 22. A higher TyG index is related with a higher prevalence of erectile dysfunction in males between the ages 20-70 in the United States, according to a cross-sectional research / L. Li [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022 Sep. Vol. 13. Art. 988257. doi: 10.3389/fendo.2022.988257
 23. Pure hyper triglyceridemia might be associated with erectile dysfunction: a pilot study / R. Heruti [et al.] // *J. Sex. Med.* 2008 May. Vol. 5, N 5. P. 1230–1236. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00766.x
 24. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. Berglund [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012 Sep. Vol. 97, N 9. P. 2969–2989. doi: 10.1210/jc.2011-3213
 25. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study / G. Corona [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2016 Mar. Vol. 174, N 3. P. R99–R116. doi: 10.1530/EJE-15-0262

Поступила 21.12.2023 г.

Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men—A Review of the Prevalence and Risk Factors. *Sex Med Rev.* 2017 Oct;5(4):508-20. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.004
2. Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013 Jan;381(9861):153-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0
3. Bondarenko VM, Dosta NI, Zhebentyaev AA. Pathogenetic aspects of erectile dysfunction. *Novosti Khirurgii.* 2015;23(2):217-25. (In Russ.)
4. Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction in men. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul;90(1):169-73. doi: 10.1038/clpt.2011.91
5. Pimanov SI, Bondarenko VM, Marchuk VP, Mikhaylova NA, Sapego AL, Makarenko EV. Evaluation of visceral adipose tissue measurement in ultrasonography and computed tomography. *Ul'trazvukovaya Funktsional Diagnostika.* 2016;(4):59-72. (In Russ.)
6. Bondarenko VM, Marchuk VP, Pimanov SI, Mikhaylova NA, Makarenko EV. Correlation of visceral adipose tissue content according to computed tomography with anthropometric indices and ultrasound findings. *Vestn VGMU.* 2013;12(1):31-7. (In Russ.)
7. Pimanov SI, Bondarenko VM, Makarenko EV. Selection of the optimal ultrasound technique for measuring the amount of visceral adipose tissue. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2019;62(4):105-13. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2019-16-4-21
8. Trabert B, Graubard BI, Nyante SJ, Rifai N, Bradwin G, Platz EA, et al. Relationship of sex steroid hormones with body size and with body composition measured by dual-energy X-ray absorptiometry in US men. *Cancer Causes Control.* 2012 Dec;23(12):1881-91. doi: 10.1007/s10552-012-0024-9
9. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doulas M, Tziomalos K, Karagiannis A, Athyros VG. Sexual dysfunction, cardiovascular risk and effects of pharmacotherapy. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018 Jan;16(2):130-42. doi: 10.2174/157016115666170609101502
10. Hong CY, Park JH, Ahn RS, Im SY, Choi HS, Soh J, et

- al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Mol Cell Biol.* 2004 Apr;24(7):2593-604. doi: 10.1128/MCB.24.7.2593-2604.2004
11. Giugliano F, Esposito K, Di Palo C, Ciotola M, Giugliano G, Marfella R, et al. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jul-Aug;27(7):665-9. doi: 10.1007/BF03347500
 12. Sanchez E, Pastuszak AW, Khera M. Erectiledysfunction, metabolicsyndrome, andcardiovascularrisks: factsandcontroversies. *Transl Androl Urol.* 2017 Feb;6(1):28-36. doi: 10.21037/tau.2016.10.01
 13. Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, Kloner RA, Montorsi F, Montorsi P, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):968-78. doi: 10.1016/j.eururo.2013.08.023
 14. Diaconu CC, Manea M, Marcu DR, Socea B, Spinu AD, Bratu OG. The erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020 Aug;75(4):286-92. doi: 10.1080/00015385.2019.1590498
 15. Bolat MS, Kocamanoglu F, Ozbek ML, Buyukalpelli R, Asci R. Can High Visceral Adiposity Index Be a Risk Factor for Sexual Dysfunction in Sexually Active Men? *J Sex Med.* 2020 Oct;17(10):1926-33. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.06.014
 16. Bondarenko VM, Pimanov SI, Makarenko EV. Ultrasound diagnosis of local fat depots in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Vestn VGMU.* 2019;18(5):84-98. (In Russ.). doi: 10.22263/2312-4156.2019.5.84
 17. Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, Sforza A, Maggi M, Corona G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(5):321-34. doi: 10.1080/17446651.2019.1657827
 18. Kim SC. Hyperlipidemia and erectile dysfunction. *Asian J Androl.* 2000 Sep;2(3):161-6.
 19. Ahn TY, Park JK, Lee SW, Hong JH, Park NC, Kim JJ, et al. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in Korean men: results of an epidemiological study. *J Sex Med.* 2007 Sep;4(5):1269-76. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00554.x
 20. Fung MM, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr;43(8):1405-11. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.041
 21. Corona G, Cipriani S, Rastrelli G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. High Triglycerides Predicts Arteriogenic Erectile Dysfunction and Major Adverse Cardiovascular Events in Subjects With Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2016 Sep;13(9):1347-58. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.07.004
 22. Li L, Yao H, Dai W, Chen Y, Liu H, Ding W, et al. A higher TyG index is related with a higher prevalence of erectile dysfunction in males between the ages 20-70 in the United States, according to a cross-sectional research. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep;13:988257. doi: 10.3389/fendo.2022.988257
 23. Heruti R, Arbel Y, Steinvil A, Zarka S, Saar N, Kinori M, et al. Pure hyper triglyceridemia might be associated with erectile dysfunction: a pilot study. *J Sex Med.* 2008 May;5(5):1230-6. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00766.x
 24. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213
 25. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Therapy of endocrine disease: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):R99-116. doi: 10.1530/EJE-15-0262

Submitted 21.12.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

В.М. Бондаренко – к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

e-mail: bondarenko_v@tut.by – Бондаренко Владимир Михайлович;

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

Е.В. Макаренко – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ультразвуковой диагностики ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

V.M. Bondarenko – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Hospital Surgery with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: bondarenko_v@tut.by – Vladimir M. Bondarenko;

S.I. Pimanov – 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;

E.V. Makarenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Internal Diseases & Ultrasound Diagnostics of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.49>

Клинико-физиологический подход к диагностике и лечению врожденной косолапости у детей до 5 лет

О.Н. Васько, О.А. Соколовский, И.А. Ильясевич, А.В. Дрозд

Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 49-57.

Clinical and physiological approach to diagnosing and treatment of congenital clubfoot in children under five years of age

O.N. Vasko, A.A. Sakalouski, I.A. Ilyasevich, A.V. Drozd

Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):49-57.

Резюме.

Врожденная косолапость сопровождается патологическим изменением костной, суставной, нервно-мышечной и сосудистой систем нижних конечностей. Особенности функционального состояния нервно-мышечного аппарата являются одним из важнейших факторов, оказывающих влияние на восстановление функций стопы после хирургической коррекции врожденной косолапости у детей до 5 лет.

Цель – нейрофизиологическая оценка особенностей функционального состояния нервно-мышечной системы нижних конечностей у детей до 5 лет с врожденной косолапостью различного генеза до и после хирургического лечения. Материал и методы. Выполнены нейрофизиологические исследования нервно-мышечной системы и клинорентгенологический контроль до и после хирургического лечения у 40 пациентов в возрасте 3-5 лет с врожденной косолапостью различного генеза.

Результаты. Данные комплексного нейрофизиологического и клинорентгенологического исследований позволили оценить влияние нервно-мышечных нарушений у детей младшего возраста на процессы восстановления функций стопы.

Заключение. Врожденная косолапость стоп различного генеза сопровождается билатеральным изменением функций нервно-мышечной системы, характеризующимся снижением двигательной функции мышц голени и стоп, изменением проводимости периферических нервов нижних конечностей и признаками моторной недостаточности пояснично-крестцовых корешков спинного мозга, выраженность которых доминирует у пациентов с врожденной аномалией развития поясничного отдела позвоночника.

Ключевые слова: врожденная косолапость, электромиография, вызванные ответы, транскраниальная магнитная стимуляция, пояснично-крестцовые сегменты спинного мозга, ахиллотомия, сухожильно-мышечная пластика.

Abstract.

Congenital clubfoot is a complex malformation of the foot, which is accompanied by pathologic changes in the bone, joint, nervous and vascular systems of the lower extremities. Features of the functional state of the neuromuscular system are one of the most important factors influencing the restoration of foot function after surgical correction of congenital clubfoot in children under 5 years of age.

Objectives. To neurophysiologically evaluate the specific features of the functional state of the neuromuscular system of the lower limbs in children under 5 years of age with congenital clubfoot of different genesis before and after surgical treatment.

Material and methods. Neurophysiological studies of the neuromuscular system as well as clinical and radiological monitoring were performed before and after surgical treatment in 40 patients aged 3-5 years with congenital clubfoot of various origin.

Results. The data obtained by analyzing the results of complex neurophysiological and clinical-radiological studies allowed us to quantitatively estimate the influence of the functional state disturbances of the neuromuscular system in young children on restoring the foot function.

Conclusions. Congenital clubfoot of various origin is accompanied by bilateral changes in the functions of the neuromuscular system, characterized by a decrease in the motor function of the muscles of the legs and feet, changes in the conductivity of the peripheral nerves of the lower extremities and the signs of motor insufficiency of the lumbosacral roots of the spinal cord, the severity of which dominates in patients with congenital anomalies development of the lumbar spine.

Keywords: *congenital clubfoot, electromyography, evoked responses, transcranial magnetic stimulation, lumbosacral spinal cord segments, achillotomy, tendon-muscular plasty.*

Введение

Врождённая косолапость является одной из наиболее частых врожденных ортопедических патологий (по данным ВОЗ от 1 до 4 случаев на 1000 новорожденных). Данная деформация характеризуется такими клиническими признаками, как избыточное подошвенное сгибание в голеностопном суставе, поворот подошвенной части стопы к срединной линии и приведением ее переднего отдела, а также чрезмерное сгибание стопы, выражающееся увеличением продольного свода [1, 2]. Выраженная ригидность мягких тканей, различные изменения со стороны центральной и периферической нервной системы, значительные нарушения взаимоотношений в суставах, а в дальнейшем диспропорциональное развитие костей скелета стопы с прогрессирующим течением, выдвигают данную патологию в число наиболее тяжелых и рецидивирующих пороков развития опорно-двигательного аппарата [3, 4].

Существуют различные теории возникновения врожденной косолапости: механическая, генетическая, нейромышечная [5]. Согласно механической теории причиной данной деформации являются такие факторы, как чрезмерное внутриутробное давление на плод, что приводит к излишней иммобилизации суставов и, как следствие, к недоразвитию мягких тканей внутренней поверхности стопы и гипоплазии костей медиального края стопы [6]. Сторонники генетической теории считают, что к косолапости приводит генетическая мутация одного или нескольких генов [7]. Однако наибольшее распространение получила нейромышечная теория, согласно которой первопричиной врожденной косолапости является недоразвитие терминальных отделов спинного мозга (СМ) и, как следствие, нарушение иннервации и снижение двигательной функции передне-лате-

ральной группы мышц голени и стопы. В пользу данной теории говорит тот факт, что в 40 % случаев у детей с врожденной косолапостью выявляется очаговая патология центральной нервной системы (симптомы поражения черепно-мозговых нервов, изменение формы черепа, неправильное замыкание медулярной трубки). В 90% случаев отмечается гипотрофия мышц голени [8]. Показано, чем выше сегментарный уровень неврологических нарушений, тем тяжелее деформация стоп [9]. Близкой к нейромышечной теории является гипотеза Р.Р. Вредена, который предположил, что первопричиной косолапости является аномальное расположение мышц, их отставание в развитии и, как следствие, мышечный дисбаланс.

Накопленный опыт лечения показал, что одной из причин часто встречающегося рецидивирующего течения патологии при однотипном хирургическом вмешательстве может являться недооценка особенностей функционального состояния нервно-мышечного аппарата. Известны единичные работы, в которых изучали двигательную активность мышц стопы при врожденной косолапости детей по данным суммарной ЭМГ [1], которая фактически является продолжением клинического осмотра. Однако оценка состояния сегментарных нервных структур спинного мозга, регулирующих моторную функцию деформированной стопы, не проводилась.

Цель – нейрофизиологическая оценка особенностей функционального состояния нервно-мышечной системы нижних конечностей у детей до 5 лет с врожденной косолапостью различного генеза до и после хирургического лечения.

Материал и методы

Комплексное нейрофизиологическое исследование было проведено до и после хирургиче-

ского вмешательства у 40 пациентов в возрасте 3-5 лет с двусторонней врожденной косолапостью. В зависимости от клинических особенностей патологии были сформированы две клинические группы: I группа (n=20) – пациенты с врожденной косолапостью без неврологических нарушений; II группа (n=20) – пациенты с нейрогенной врожденной косолапостью на почве врожденной аномалии развития позвоночника и нижнего отдела спинного мозга, верифицированной по данным МРТ (спектр выявленных аномалий включал дополнительное сочленение поперечных отростков пятого поясничного – первого крестцового позвонков; одностороннее (двухстороннее) слияние L5 и S1, наличие клиновидных позвонков или полупозвонков в пояснично-крестцовой области). Главными методами хирургической коррекции компонентов деформации стоп при врожденной косолапости являлись ахиллотомия и пересадка сухожилия передней большеберцовой мышцы на латеральную клиновидную кость в сочетании с рассечением подошвенного апоневроза при наличии подошвенной флексии. Контрольную группу составили 10 здоровых лиц того же возраста.

С помощью суммарной электромиографии (ЭМГ) регистрировали биоэлектрическую активность (БА) мышц бедра, голени и стопы при произвольном максимальном напряжении. Регистрацию суммарной ЭМГ проводили в стандартных условиях [10].

С помощью стимуляционной ЭМГ выполняли регистрацию и анализ параметров вызванных ответов: Н-рефлекса (m. soleus), центральной F-волны и периферических мышечных ответов (М-ответов) мышц стоп (m. extensor digitorum, L5) при электрическом раздражении n. peroneus. Определяли скорость эфферентного проведения импульса по периферическим нервам нижних конечностей. Для расчета времени периферического моторного проведения по двигательным волокнам пояснично-крестцового корешка использовали формулу J. F. Kimura, основанную на данных латентного времени F-волны [11].

Состояние нисходящих моторных путей спинного мозга и двигательных корешков на участке пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга (СМ) оценивали с помощью бесконтактной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Использовали индуктор NP 90 Coil с максимальной индукцией 2 Тл. При регистрации кортикальных моторных ответов (МО) с мышц стоп (m. extensor digitorum, L5) располагали маг-

нитный индуктор над сводом черепа в проекции соответствующей зоны моторной коры. Для сегментарной (корешковой) магнитной стимуляции (КМС) индуктор ориентировали в проекции остистых отростков L1 позвонка. Латентный период МО использовали для определения времени центрального моторного проведения импульса (ВЦМП) на участке пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга и его корешков.

Полученные данные в двух группах сравнивали между собой и с контролем. Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для оценки показателей групп использовались описательные статистические методики: t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни. Выявленные различия считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Оборудование: электрофизиологическая установка «Nicolet Viking Select» (Nicolet Biomedical, USA) в комплексе с магнитным стимулятором «Magstim-200» (Magstim Company Ltd, Britain); комплекс компьютерный многофункциональный «Нейро-МВП» (Нейрософт, Россия).

Результаты и обсуждение

До хирургического лечения анализ параметров суммарной ЭМГ выявил общее снижение БА исследованных мышц нижних конечностей у пациентов обеих групп по сравнению с возрастной нормой. Распространенность патологических изменений была неодинаковой в разных мышцах. Преимущественное уменьшение амплитуды БА определяли в mm. tibialis anterior, extensor hallucis longus, peroneus longus, tibialis posterior на 30-40 % (относительно контроля) у пациентов I группы и на 40-60 % во II группе. Характерным признаком изменения ЭМГ мышц голени и стоп, зарегистрированных во II группе пациентов, было урежение частоты осцилляций, что приводило к генерации редуцированного типа ЭМГ.

На рисунке 1 видно, что при попытке произвольного напряжения мышц голени (m. tibialis anterior) у пациента (2) с врожденной косолапостью стоп, сочетающейся с врожденной аномалией развития поясничного отдела позвоночника на фоне полупозвонка L5 и спондилоптоза L4, регистрировалась значительно сниженная БА с признаками изменения структуры по редуцированному типу. Указанный электрофизиологический паттерн расценивали как компенсаторный тип изменения ЭМГ, отражающий функциональную

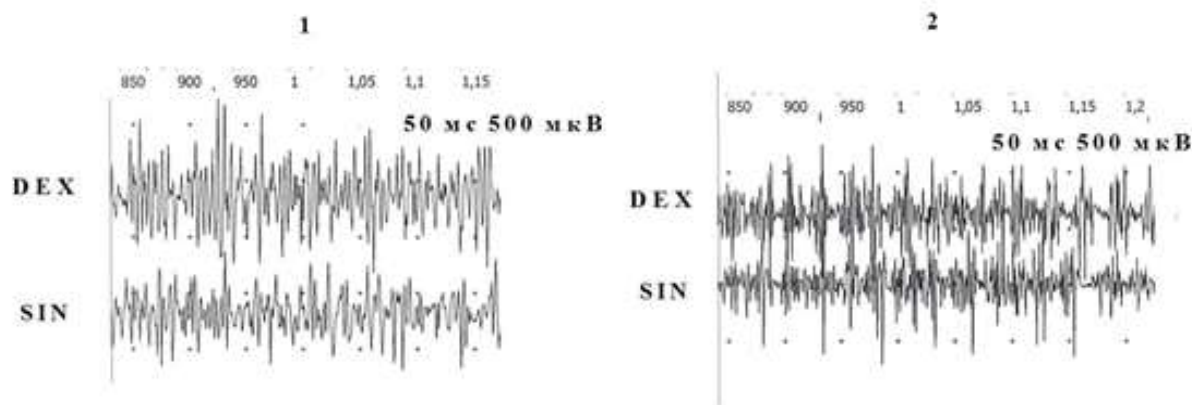


Рисунок 1 – Электромиографическая характеристика изменения функционального состояния m. tibialis anterior у пациента 1 (5 лет) с врожденной косолапостью без неврологических нарушений и у пациента 2 (5 лет) с врожденной косолапостью, сочетающейся с аномалией развития поясничного отдела позвоночника на фоне полупозвонка L5 и спондилоптоза L4

реорганизацию двигательных единиц мышц голени в условиях ограничения подвижности конечности и десинхронизации проведения эфферентной импульсации по нервным проводникам.

Для объективизации этих изменений БА дополнительно проводили исследование методом стимуляционной ЭМГ и с помощью регистрации МО при транскраниальной магнитной стимуляции. Анализ результатов нейрофизиологического исследования проводили с учетом клинко-лучевой диагностики. По данным рентгенологического обследования у пациентов обеих групп деформация стопы характеризовалась фиксированной инверсией среднего отдела стопы (подошвенным сгибанием, приведением, супинацией) и варусным положением пяточной кости в сочетании с эквинусным компонентом. У пациентов II группы деформация костно-суставных структур стопы была более выраженной (рис. 2).

Результаты стимуляционной ЭМГ показали, что у пациентов обеих групп имелись количественные различия в состоянии функций возбудимости и проводимости периферического нервно-мышечного аппарата. В I группе определяли умеренное снижение амплитуды периферических М-ответов мышц голени и стоп до $3,5 \pm 0,5$ мВ (при контроле $5,8 \pm 0,7$ мВ). Скорость эфферентного проведения импульса была снижена преимущественно на дистальном участке n. peroneus до 15 м/с (при контрольных значениях от 25 м/с). У пациентов II группы регистрировали значительное угнетение Н-рефлекса и F-волны; уменьшение амплитуды М-ответа до $2,0 \pm 0,5$ мВ в сочетании со снижением скорости

эфферентного проведения импульса на проксимальном и дистальном участках нерва, что отражало нарушение рефлекторной и моторной функций мышц.

В качестве примера на рисунке 3 представлены копии данных стимуляционной ЭМГ, зарегистрированных у двух пациентов из I и II групп.

Видно, что у пациента (2) с врожденной косолапостью, сочетающейся с врожденной аномалией развития поясничном отдела позвоночника, отмечалось угнетение амплитуды М-ответов мышц голени и стоп до минимальных значений 0,1-0,2 мВ по сравнению с пациентом (1), у которого уменьшение амплитуды М-ответов было умеренным. В обеих группах пациентов наблюдали снижение скорости эфферентного проведения импульса преимущественно на дистальном участке нерва (по аксональному типу). Результаты диагностики методом суммарной и стимуляционной ЭМГ соответствовали данным клинко-рентгенологического обследования.

Для оценки деятельности сегментарных центров двигательной активности мышц голени и стоп проводили исследование методами ТМС и КМС с синхронной регистрацией МО мышц. Статистический анализ средних значений параметров МО показал, что, в отличие от контроля и I группы, у пациентов II группы амплитуда МО была достоверно ниже. Электрофизиологический паттерн МО характеризовался не только выраженным снижением амплитуды, но и значимым удлинением индекса ВЦМП и латентного времени (табл.). Полученные данные отражали признаки моторной недостаточности нервных

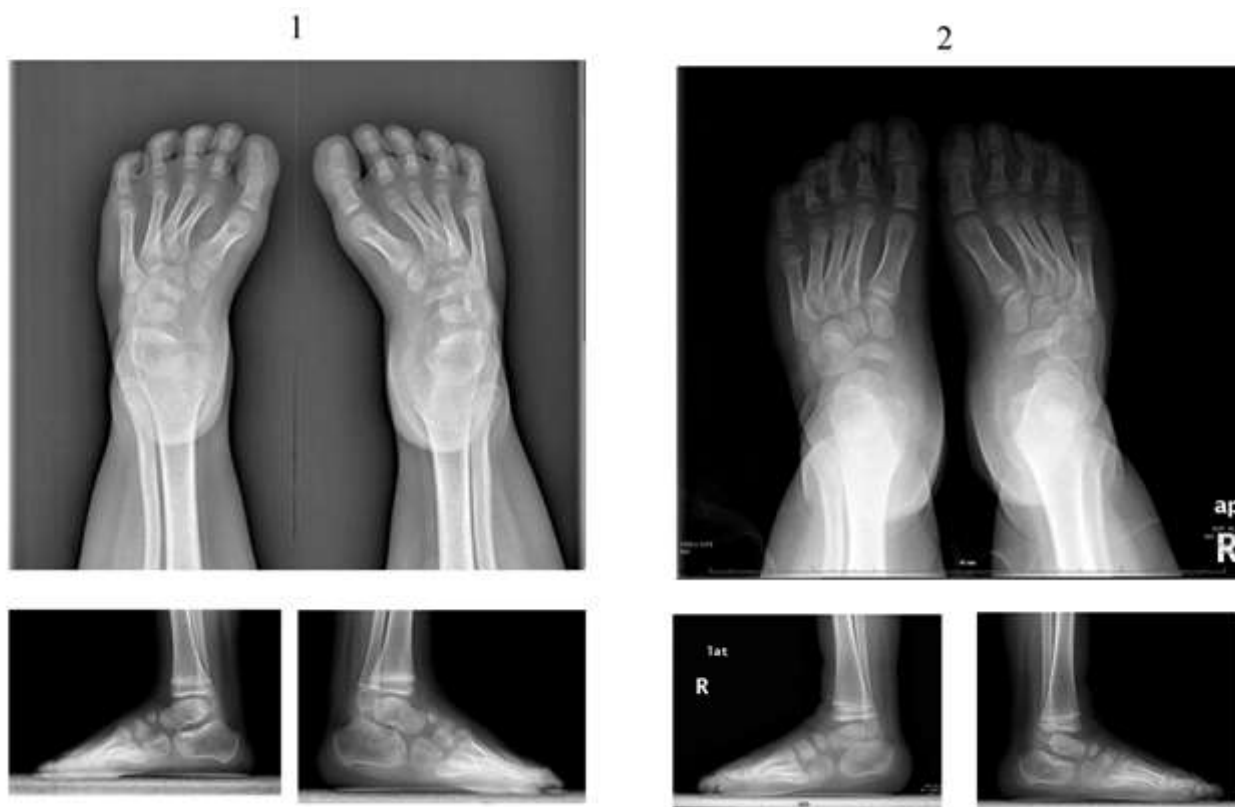


Рисунок 2 – Результаты рентгенологического обследования в прямой и боковой проекциях пациента 1 (4 года) с врожденной двусторонней косолапостью без неврологических нарушений и пациента 2 (5 лет) с врожденной двусторонней косолапостью, сопровождающейся врожденной аномалией развития позвоночника на фоне полупозвонка L5

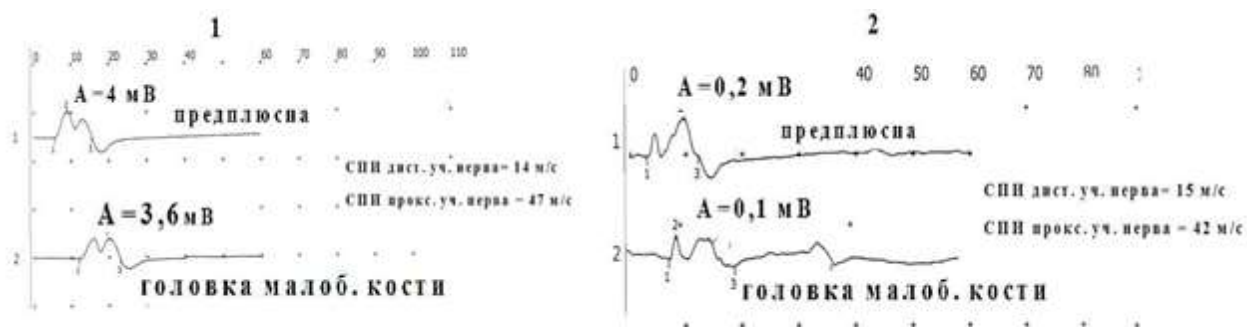


Рисунок 3 – Электромиографическая характеристика изменения функции *p. peroneus* у пациента 1 (5 лет) с врожденной косолапостью без неврологических нарушений и у пациента 2 (5 лет) с врожденной косолапостью, сочетающейся с аномалией развития поясничного отдела позвоночника на фоне полупозвонка L5 и спондилоптоза L4: А – амплитуда М-ответа; СПИ – скорость эфферентного проведения импульса по нерву

проводников СМ и соответствующих корешков у пациентов II группы.

У пациентов I группы характерным изменением было достоверное снижение амплитуды только корешковых МО, что могло быть следствием дефицита восходящей афферентной импульсации вследствие ограничения активности деформированной стопы. Эти данные соответ-

ствовали признакам умеренного снижения моторной возбудимости пояснично-крестцовых корешков по аксональному типу. Средние значения латентного времени и ВЦМП находились в пределах контрольных данных, что указывало на отсутствие нарушений центральной двигательной регуляции мышц голени и стопы у пациентов I группы.

Таблица – Средние значения амплитудных и временных параметров моторных ответов мышц стоп (m. extensor digitorum, L5)

Параметры	Контроль	I группа	II группа
Амплитуда МО при ТМС, мВ	1,25±0,5	0,9±0,1	0,3±0,1*
Амплитуда МО при КМС, мВ	4,0±0,5	2,0±0,1*	1,5±0,2*
Латентное время МО при ТМС, мс	34,6±4,0	36,0±1,0	42±1,0*
Латентное время МО при КМС, мс	17,1±3,0	18,0±1,0	25±1,5*
ВЦМП, мс	16,3±4,0	18,0±0,3	23,9±0,9*

Примечание: МО – моторный ответ; ВЦМП – время центрального моторного проведения импульса на участке пояснично-крестцовых сегментов; * – достоверные изменения параметра при $p \leq 0,05$ по t-критерию Стьюдента.

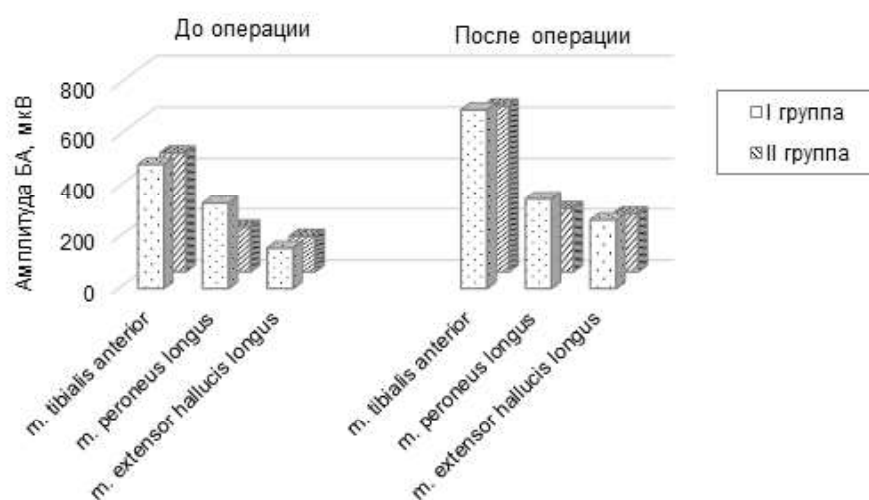


Рисунок 4 – Динамика средних значений амплитуды ЭМГ мышц голени у пациентов I и II групп после хирургического лечения

Оценка функционального состояния нервно-мышечного аппарата голени и стоп в динамике хирургического лечения. ЭМГ – контроль двигательной функции мышц нижних конечностей после хирургического лечения показал, что в сроки 1,5-2 месяца у пациентов обеих групп наблюдалось сохранение общего снижения БА мышц по сравнению с контролем.

Восстановление характеристик БА отмечали не ранее, чем через 3 месяца после оперативного лечения. Реабилитационные мероприятия проводили с учетом функционального состояния нервно-мышечного аппарата. У пациентов I группы через 3 месяца отмечали постепенную нормализацию электрофизиологических параметров МО, М-ответов и Н-рефлекса, которая продолжалась на протяжении 12 месяцев. Стабилизация этих процессов позволяла сделать вывод о восстановлении функций и завершении реабилитации.

Во II группе даже в более поздние сроки после хирургического вмешательства (12 месяцев),

несмотря на общую позитивную динамику БА мышц и улучшение опороспособности конечности, сохранялись электрофизиологические признаки моторной и рефлекторной недостаточности периферических нервно-мышечных структур, а также пояснично-крестцовых сегментов СМ и соответствующих спинномозговых корешков. На рисунке 4 графически отображена динамика роста амплитуды БА (mm. tibialis anterior, extensor hallucis longus, peroneus longus), зарегистрированной в мышцах пациентов обеих клинических групп. По данным суммарной ЭМГ в отдаленные сроки увеличение амплитуды БА относительно исходного уровня в обеих группах было одинаковым и составило в среднем 30-40%, что отражало сохранение более низкого уровня активности мышц во II группе. Анализ параметров стимуляционной ЭМГ в поздние сроки после хирургического лечения также свидетельствовал об улучшении функции периферических нервов и мышц в обеих группах, однако такие электро-

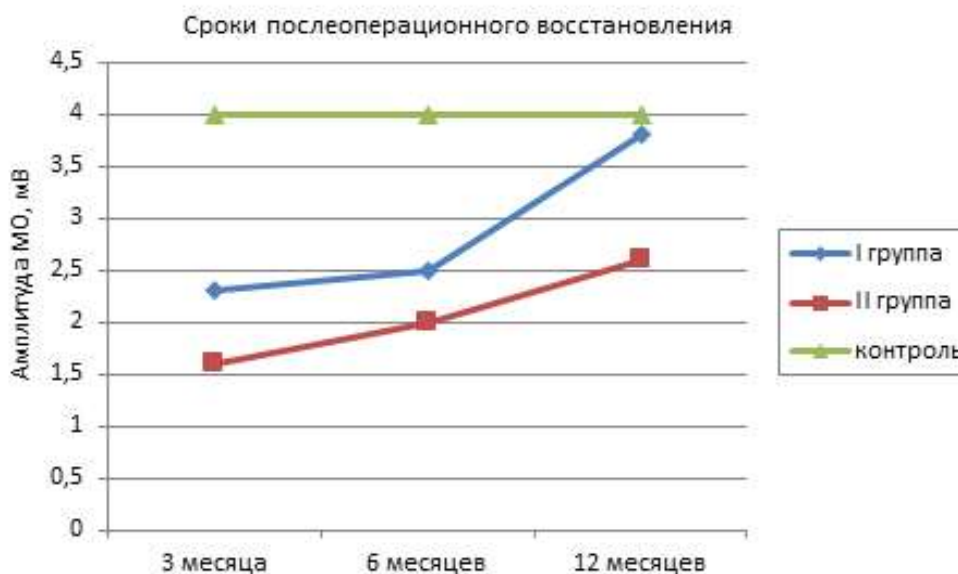


Рисунок 5 – Динамика послеоперационного изменения параметров моторных ответов (МО) при сегментарной (корешковой) магнитной стимуляции у пациентов двух групп и в группе контроля

физиологические показатели, как скорость проведения импульса, амплитуда М-ответов, индекс рефлекторной возбудимости мышц, у пациентов I группы имели более высокие, близкие к норме значения, по сравнению со II группой.

Динамика параметров МО при ТМС, представленная на рисунке 5, дает четкое представление об изменении моторной проводимости спинномозговых корешков на этапах реабилитации в ранние и поздние сроки после операции. У пациентов I группы с более высоким физиологическим ресурсом нервно-мышечного аппарата отмечалось восстановление амплитудных параметров МО до уровня нижней границы контроля, в то время как у пациентов II группы сохранялось выраженное снижение амплитуды МО, указывающее на снижение моторной проводимости на участке пояснично-крестцовых сегментов СМ.

Заключение

Врожденная косолапость стоп различного генеза сопровождается изменением функционального состояния нервно-мышечной системы, характеризующимся снижением двигательной функции мышц голени и стоп и моторной проводимости соответствующих периферических нервов, а также признаками моторной недостаточности пояснично-крестцовых корешков СМ, выраженность которых доминирует у пациентов

с врожденной аномалией развития поясничного отдела позвоночника.

Критерием высокого функционального прогноза после оперативного лечения врожденной косолапости является умеренное снижение БА мышц и периферических нервов голени и стоп в сочетании с отсутствием признаков моторной недостаточности пояснично-крестцовой области СМ. Критерием сниженного функционального прогноза являлось уменьшение параметров электрофизиологического паттерна ЭМГ на 50% в сочетании с признаками моторного дефицита (40-50%) пояснично-крестцовых сегментов СМ и его корешков.

Электрофизиологический контроль функционального состояния нервно-мышечной системы при врожденной косолапости различного генеза свидетельствовал об эффективности хирургического лечения, оказывающего стимулирующее влияние на процессы восстановления двигательной функции мышц голени и стоп через 3-6 месяцев после хирургического лечения.

Результаты нейрофизиологического исследования после операции показали различия в механизмах функционального восстановления мышц нижних конечностей у пациентов с врожденной косолапостью различного генеза: в I группе с деформацией стопы без неврологической симптоматики в основе механизма восстановления сниженной активности лежали процессы обратимой

нормализации функций мышц, нервов и спинномозговых корешков; во II группе пациентов с врожденной аномалией развития поясничного отдела позвоночника в основе механизма восстановления лежали процессы компенсаторной перестройки двигательных единиц мышцы, ограниченной степенью дисфункции сегментарных ядер и корешков пояснично-крестцовой области СМ.

Литература

1. Клычкова, И. Ю. Врожденная косолапость. Классификация, этиология, патогенез, эволюция методов лечения (литературный обзор) / И. Ю. Клычкова, М. П. Конюхов, Ю. А. Лапкин // Ортопедия, травматология и восстанов. хирургия дет. возраста. 2014. Т. 2, № 3. С. 53–63.
2. Rieger, M. A. Clubfoot / M. A. Rieger, M. B. Dobbs // Clin. Podiatr. Med. Surg. 2022 Jan. Vol. 39, N 1. P. 1–14. doi: 10.1016/j.cpm.2021.08.006
3. Sadler, B. The genetics of isolated and syndromic clubfoot / B. Sadler, C. A. Gurnett, M. B. Dobbs // J. Child Orthop. 2019 Jun. Vol. 13, N 3. P. 238–244. doi: 10.1302/1863-2548.13.190063
4. Проблемы возрастной преемственности в ортопедии / А. В. Губин [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. 2015. Т. 59, № 2. С. 52–57.
5. Yolaçan, H. Clubfoot from past to the present: A bibliometric analysis with global productivity and research trends / H. Yolaçan, S. Güler, R. Özmanevra // Medicine (Baltimore). 2023 Jan. Vol. 102, N 6. Art. e32803. doi: 10.1097/MD.00000000000032803
6. Ippolito, E. Clubfoot pathology in fetus and pathogenesis. A new pathogenetic theory based on pathology, imaging findings and biomechanics—a narrative review / E. Ippolito, G. Gorgolini // J. Ann. Transl. Med. 2021 Jun. Vol. 9, N 13. P. 1095. doi: 10.21037/atm-20-7236
7. The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: a systematic review / V. Pavone [et al.] // J. Orthop. Surg. Res. 2018 Aug. Vol. 13, N 1. P. 206. doi: 10.1186/s13018-018-0913-z
8. Association between maternal age at conception and risk of idiopathic clubfoot / Y-B. Liu [et al.] // J. Acta Orthop. 2016 Jun. Vol. 87, N 3. P. 291–295. doi: 10.3109/17453674.2016.1153359
9. Neurodevelopmental difficulties in children with idiopathic clubfoot / E. Loof [et al.] // Dev. Med. Child Neurol. 2019 Jan. Vol. 61, N 1. P. 98–104. doi: 10.1111/dmcn.13996
10. Electrophysiological connectivity of logical deduction: Early cortical MEG study / L. F. A. Toro [et al.] // Cortex. 2023 Sep. Vol. 166, N 1. P. 365–376. doi: 10.1016/j.cortex.2023.06.004
11. Salih, F. Excitability and recruitment patterns of spinal motoneurons in human sleep as assessed by F-wave recordings / F. Salih, S. Steinheimer, P. Grosse // Exp. Brain Res. 2011 Aug. Vol. 213, N 1. P. 1–8. doi: 10.1007/s00221-011-2763-3

Поступила 14.02.2024 г.

Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Klychkova IYu, Konyukhov MP, Lapkin YuA. Vrozhdannaya kosolapost'. Congenital clubfoot. Classification, etiology, pathogenesis, evolution of treatment methods (literature review). Ortopediya Travmatologiya Vosstanov Khirurgiya Det Vozrasta. 2014;2(3):53-63. (In Russ.)
2. Rieger MA, Dobbs MB. Clubfoot. Clin Podiatr Med Surg. 2022 Jan;39(1):1-14. doi: 10.1016/j.cpm.2021.08.006
3. Sadler B, Gurnett CA, Dobbs MB. The genetics of isolated and syndromic clubfoot. J Child Orthop. 2019 Jun;13(3):238-44. doi: 10.1302/1863-2548.13.190063
4. Gubin AV, Borzunov DYU, Voronovich EA, Borzunova OB, Belokon NS, Goncharuk EV. Problems of age continuity in orthopedics. Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii. 2015;59(2):52-7. (In Russ.)
5. Yolaçan H, Güler S, Özmanevra R. Clubfoot from past to the present: A bibliometric analysis with global productivity and research trends. Medicine (Baltimore). 2023 Feb;102(6):e32803. doi: 10.1097/MD.00000000000032803
6. Ippolito E, Gorgolini G. Clubfoot pathology in fetus and pathogenesis. A new pathogenetic theory based on pathology, imaging findings and biomechanics—a narrative review. Ann Transl Med. 2021 Jul;9(13):1095. doi: 10.21037/atm-20-7236
7. Pavone V, Chisari E, Vescio A, Lucenti L, Sessa G, Testa G. The etiology of idiopathic congenital talipes equinovarus: a systematic review. J Orthop Surg Res. 2018 Aug;13(1):206. doi: 10.1186/s13018-018-0913-z
8. Liu YB, Zhao L, Ding J, Zhu J, Xie CL, Wu ZK, et al. Association between maternal age at conception and risk of idiopathic clubfoot. Acta Orthop. 2016 Jun;87(3):291-5. doi: 10.3109/17453674.2016.1153359
9. Lööf E, Andriess H, Broström EW, André M, Bölte S. Neurodevelopmental difficulties in children with idiopathic clubfoot. Dev Med Child Neurol. 2019 Jan;61(1):98-104. doi: 10.1111/dmcn.13996
10. Toro LFA, Salto F, Requena C, Maestú F. Electrophysiological connectivity of logical deduction: Early cortical MEG study. Cortex. 2023 Sep;166:365-76. doi: 10.1016/j.cortex.2023.06.004
11. Salih F, Steinheimer S, Grosse P. Excitability and recruitment patterns of spinal motoneurons in human sleep as assessed by F-wave recordings. Exp Brain Res. 2011 Aug;213(1):1-8. doi: 10.1007/s00221-011-2763-3

Submitted 14.02.2024

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

О.Н. Васько – научный сотрудник лаборатории клинической электрофизиологии, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии,

e-mail: malina117@yandex.ru – Васько Ольга Николаевна;

О.А. Соколовский – д.м.н., профессор, зав. лабораторией ортопедии и травматологии детского и подросткового возраста, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии;

И.А. Ильясевич – д.б.н., доцент, зав. лабораторией клинической электрофизиологии, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии;

А.В. Дрозд – младший научный сотрудник лаборатории ортопедии и травматологии детского и подросткового возраста, Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии.

Information about authors:

O.N. Vasko – research officer at the Laboratory of Clinical Electrophysiology, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics,

e-mail: malina117@yandex.ru – Olga N. Vasko;

A.A. Sakalouski – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Laboratory of Orthopedics and Traumatology of Children and Adolescents, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics;

I.A. Pyasevich – Doctor of Biological Sciences, associate professor, head of the Laboratory of Clinical Electrophysiology, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics;

A.V. Drozd – associate research officer at the Laboratory of Orthopedics and Traumatology of Children and Adolescents, Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.58>

Рандомизированное исследование эффективности компонентов реабилитации и уровня фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) как предиктора развития интерстициального фиброза легких у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию

М.К. Азарёнок¹, Т.Л. Оленская¹, А.Г. Николаева^{1,2}, Т.Д. Жук³

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская городская клиническая больница №1, г. Витебск, Республика Беларусь

³Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 58-67.

A randomized trial of the effectiveness of rehabilitation components and the level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) as a predictor of the development of interstitial pulmonary fibrosis in patients with a coronavirus infection

M.K. Azaronak¹, T.L. Alenskaya¹, A.G. Nikalayeva^{1,2}, T.D. Zhuk³

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk City Clinical Hospital No. 1, Vitebsk, Republic of Belarus

³Vitebsk State University named after P.M. Masherov, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):58-67.

Резюме.

Пациенты в составе 30 человек, перенесшие коронавирусную инфекцию и отобранные согласно критериям включения, случайным образом были распределены на три группы с целью изучения клинической эффективности компонентов реабилитации, таких как кинезиологическое тейпирование и гипобарическая барокамерная адаптация, а также их комбинация. Оценка эффективности проводилась клиническими и статистическими методами, а также путем заполнения опросников, выполнения функциональных проб и оценки уровня фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке крови. Все компоненты реабилитации продемонстрировали сравнительно высокую эффективность, независимо от давности перенесенной инфекции, что привело к улучшению качества жизни пациентов. Концентрация фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) >1,5 нг/мл в периоде реабилитации до 60 дней и реабилитационном периоде 180-360 дней указывает на тяжесть перенесенной инфекции, а его колебания >1 нг/мл могут свидетельствовать об обратимости интерстициального фиброза легких или быть предиктором нарастания легочной симптоматики и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, постковидный синдром, периковидный период, реабилитация, фрагмент цитокератина-19, интерстициальный фиброз легких, гипобарическая барокамерная адаптация, кинезиотейпирование.

Abstract.

30 patients who suffered coronavirus infection and were selected according to the inclusion criteria, were randomly divided into three groups in order to study the clinical effectiveness of rehabilitation components such as kinesiology taping, hypobaric pressure chamber adaptation, and their combination. The effectiveness was evaluated by clinical and statistical methods, as well as by filling in questionnaires, performing functional tests, and assessing the level of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) in the blood serum. All components of rehabilitation demonstrated relatively high efficiency, regardless of the duration of the infection, which led to an improvement in the patients life quality. The

concentration of cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) >1.5 ng/ml during the rehabilitation period up to 60 days and the rehabilitation period during 180-360 days indicates the severity of the infection, and its fluctuations >1 ng/ml may testify to the reversibility of interstitial pulmonary fibrosis or be a predictor of an increase in pulmonary symptoms and require further study.

Keywords: coronavirus infection, post-COVID syndrome, peri-COVID period, rehabilitation, cytokeratin-19 fragment, interstitial pulmonary fibrosis, hypobaric pressure chamber adaptation, kinesiotaping.

Введение

Новый вирус SARS-CoV-2, являющийся возбудителем коронавирусной инфекции COVID-19, относится к семейству бета-коронавирусов и имеет определенное сходство с другими представителями коронавирусов, которые уже приводили к тяжелым поражениям легких в виде острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Это вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Входными воротами для всех этих вирусов являются верхние дыхательные пути, где происходит первичное накопление вируса, заканчивающееся его элиминацией или дальнейшим распространением в нижние дыхательные пути и поражением как проводящей, так и альвеолярной части легких. Тем не менее филогенетический анализ вируса SARS-CoV-2 показал его идентичность с вышеуказанными вирусами только на 79% [1], что и позволило его выделить в отдельную таксономическую группу. Заболевание, которое вызывает данный вирус, 11 февраля 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) было названо COVID-19, а ровно через месяц, 11 марта 2020 года, ею же было объявлено о глобальной пандемии.

Хотя COVID-19 поражает многие органы, и имеется достаточно источников, подтверждающих данный тезис [2-5], дыхательные пути являются основным местом персистенции и распространения вируса и обуславливают основные пути передачи инфекции: воздушно-капельный и аэрозольный.

Первым местом встречи вируса с человеческим организмом является слизистая носа. Рецептором, способствующим проникновению SARS-CoV-2 внутрь клетки хозяина, является широко экспрессируемый назальным эпителием рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). Рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2 находится в субъединице S1 шпигидного белка и имеет большую аффинность к ACE2, чем SARS-CoV, а также обладает способностью уклоняться от иммунного ответа [6] хозяина, что и обуславливает его высокую инфекционность. Связывание RBD с ACE2 приводит к высвобождению домена слияния белка S1 с помощью трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и, как следствие, к слиянию вирусной и клеточной мембран и проникновению вируса внутрь клетки.

Таким образом, вышеизложенные аргументы свидетельствуют о вероятных механизмах различных клинических эффектов, которые зависят от экспрессии и коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2. Слизистая носа экспрессирует большее количество ACE2 и, соответственно, является основным местом для внедрения вируса: чем ниже расположены проводящие пути от носа, тем меньшее количество ACE2 в них представлено. Однако при достижении вирусом альвеол, в частности, альвеолярных клеток, иммунных клеток и клеток эндотелия, которые также экспрессируют большое количество ACE2, возникает благоприятная среда для инфицирования, что клинически проявляется вирусной интерстициальной пневмонией, а цитопатические эффекты SARS-CoV-2 обусловлены, в первую очередь, поражением клеток альвеолярного эпителия II типа [7], что приводит к разрушению сурфактанта и связанному с ним коллапсу альвеол с последующим рубцеванием, проникновением инфекции через аэро-гематический барьер и репликацией в эндотелиальных клетках.

На клетки эндотелия SARS-CoV-2 может влиять путем связывания с рецепторами ACE2 и CD147, а также за счет запуска каскадов свертывания крови и развития тромбоваскулита [4, 6].

Данные механизмы повреждения требуют тщательного изучения механизмов репарации тканей у пациентов, выживших после перенесенной инфекции COVID-19. Несмотря на длительность процесса, у большинства переболевших COVID-19 наблюдается полное ремоделирование

легочной ткани. Однако у части пациентов, как правило, это связано с тяжестью инфекции, наблюдается легочной фиброз отдельных участков легочной ткани без существенного влияния на функцию легких или распространенный легочной фиброз с нарушением рестриктивной и вентиляционно-перфузионной функции легких [2, 3, 8]. Остается открытым вопрос, будут ли прогрессировать данные изменения или состояние пациента останется стабильным.

В настоящее время длительные последствия COVID-19 находятся в стадии изучения в силу небольшого срока давности этой инфекции. На примерах SARS-CoV и MERS-CoV были озвучены предположения о появлении большого числа пациентов, страдающих легочным фиброзом как исходом интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) в более отдаленном промежутке времени [1, 9]. Имеется целый ряд работ, указывающий на сходство патогенетических механизмов развития легочного фиброза после COVID-19 и идиопатического фиброзирующего альвеолита (ИФА) [1, 7, 10, 11]. Поскольку в самом названии «идиопатический фиброзирующий альвеолит» имеется отсылка к неизвестному этиологическому фактору, понятно, что SARS-CoV-2 может служить только триггером, как и другие вирусные инфекции, для развития этого смертельного заболевания. Но, учитывая масштабы инфекции, данное предположение должно быть тщательно изучено для возможно более раннего начала антифибротической терапии.

Имеется ряд исследований по определению концентрации фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) в сыворотке крови [12] как предиктора прогрессирования ИФА. Так, по данным Philip L. Molynauxetal (2021) увеличение концентрации CYFRA 21-1 на 1 нг/мл позволяло прогнозировать риск прогрессирования ИФА в течение 12 месяцев у пациентов и предсказывало общую смертность. Повреждение альвеолярного эпителия, в первую очередь альвеолярных клеток II типа, приводит к нарушению естественного процесса пролиферации альвеолоцитов II в альвеолоциты I и восстановлению альвеол. Вместо этого происходит процесс, называемый бронхиализацией, когда альвеолоциты теряют свойства альвеолярных клеток и приобретают маркеры клеток дыхательных путей, что неизбежно приводит к апоптозу этих клеток.

CYFRA 21-1 является С-концевым растворимым белком цитоскелета альвеолоцитов, по-

падающим в кровь вследствие апоптоза поврежденных клеток. Мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки, повреждение которых происходит после заражения вирусом клетки. Следовательно, можно предположить связь между уровнем CYFRA 21-1 в сыворотке крови и тяжестью патологического процесса, а также по динамике показателя с течением времени прогнозировать развитие фиброза легочной ткани.

Предположить развитие интерстициального заболевания легких можно у пациентов, которые перенесли инфекцию COVID-19 и, кроме одышки жалуются на слабость и малопродуктивный кашель в течение более 6-ти месяцев после заболевания. По данным ряда исследователей [2, 3, 9-11] имеются высокого уровня корреляционные связи развития легочного фиброза с первоначальным уровнем поражения легких, выраженностью воспалительного процесса, возрастом пациента, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) во время острой фазы заболевания, прямой травмой вследствие вентиляции легких, длительной оксигенацией, курением в анамнезе, хроническим алкоголизмом. Широко обсуждается на сегодняшний день вопрос правомерности термина «легочный фиброз», так как легочной фиброз считается необратимым состоянием. Однако в современной литературе появился термин «обратимый легочной фиброз» [13, 14]. Понятно, что решение всех этих вопросов требует дальнейшего обсуждения и проведения ряда дополнительных исследований [11].

Протоколы реабилитации, консенсусные заявления и программы после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19, были разработаны на основании предыдущего опыта восстановления пациентов после перенесенных вирусных пневмоний другой этиологии, а также на основании проведенных пилотных исследований по реабилитации пациентов после COVID-19. Основными методами реабилитации во всем мире признаны низкоинтенсивная или среднеинтенсивная тренировка дыхательных мышц, диафрагмальное дыхание, дыхание через сжатые губы и лечебная физическая культура с акцентом на выносливость, дозированная лечебная ходьба.

Цель данной работы – изучение клинической эффективности предлагаемых кафедрой медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК Витебского ордена Дружбы народов медицинского университета компонентов реабилитации и их

сочетания, а также определение уровня CYFRA 21-1 в сыворотке крови пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию и сохраняющих жалобы на одышку, слабость и малопродуктивный кашель в течение больше месяца с момента достижения критериев излеченности, зависимость данной концентрации от давности заболевания и тяжести патологического процесса.

Материал и методы

Группу исследования составили пациенты с жалобами на продолжающуюся одышку, малопродуктивный кашель, слабость, обратившиеся с целью реабилитации на кафедру медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (ВГМУ) и городской центр гипобарической терапии и бароклиматической адаптации (ГБТ и БКА). В период с 14 июня 2021 года по 15 октября 2021 года из 89 человек, обратившихся за помощью, критериям включения соответствовало 30 человек.

Критерии включения:

1. Наличие в анамнезе коронавирусной инфекции любой степени тяжести и четкая взаимосвязь легочной симптоматики с перенесенной инфекцией.

2. Сохранение симптомов нарушения дыхания более трех недель после излечения от острой инфекции COVID-19 без ограничения срока давности.

3. Отсутствие других хронических легочных заболеваний.

Критерии исключения:

1. Наличие коронавирусной инфекции любой степени тяжести без легочной симптоматики в анамнезе.

2. Выявленные в периковидный период нарушения вентиляции легких по обструктивному типу.

3. Коморбидные пациенты с проявлениями легочно-сердечной недостаточности.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования (протокол этической комиссии ВГМУ №4 от 13.04.2021). Реабилитация проводилась на кафедре медицинской реабилитации ВГМУ и в городском центре ГБТ и БКА.

Из данной группы было сформировано 3 подгруппы, к которым применяли различные методики: реабилитацию с использованием ме-

тодики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы и дыхательные упражнения (1-я группа), реабилитацию методом гипобарической адаптации (ГБА) с апплицированием кинезиологического тейпа на задний свод диафрагмы (2-я группа), реабилитацию методом ГБА (3-я группа).

Гипобарическая барокамерная адаптация имеет широкий положительный опыт применения при различных патологических состояниях, связанных с наличием гипоксии, например бронхиальная астма, железодефицитная анемия [15]. У пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, данный метод реабилитации направлен на запуск физиологического ответа организма на гипоксию, повышение адаптационных резервов и улучшение качества жизни. Методика апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы в сочетании с дыхательными упражнениями является оригинальной разработкой кафедры и успешно зарекомендовала себя в ранее проводившихся исследованиях кафедры по восстановлению паттерна дыхания пациентов после перенесенной пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [16].

Курс реабилитации с использованием методики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа (ООО «Галтеяфарм») на проекцию заднего свода диафрагмы и дыхательные упражнения включал в себя первичный осмотр, аппликацию кинезиотейпа на задний свод диафрагмы [16], переобучение пациента дыханию с акцентом на диафрагму в ритме 16-18 дыхательных движений в минуту. Тейп оставлялся на коже сроком 5 дней или до переносимости (зуд, жжение под тейпом), затем давался отдых коже в течение 2 дней при ношении в течение 5 дней. Весь данный период пациент выполнял дыхательные упражнения по 10 минут 2 раза в день в положении лежа на спине и совершал пешие прогулки в удобном темпе до 1 км ежедневно. Процедура кинезиотейпирования повторялась 3 раза, кратность посещения 1 раз в неделю. Через 4 недели пациент тестировался повторно при заключительном осмотре без аппликации кинезиотейпа.

Курс реабилитации методом ГБА включал 10 сеансов в течение 2-х недель по рабочим дням с имитацией подъема на высоту 1500 м первый день, 2000 м второй день, 2500 м, начиная с 3-го дня и до окончания курса. Тестирование пациен-

тов проводилось в первый день перед началом курса и в последний день курса реабилитации.

Курс реабилитации методом ГБА с апплицированием кинезиологического тейпа на задний свод диафрагмы проводился по схеме стандартного 2-недельного курса ГБА для пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, с выполнением тейпирования заднего свода диафрагмы на 3-й и 10-й день курса.

Забор крови для определения уровня CYFRA 21-1 производился до начала реабилитации и через месяц после первого забора крови.

Оценка параметров состояния здоровья пациентов осуществлялась до начала курса реабилитации и после завершения курса:

1) клиническими методами, интерпретация которых связана с числовым значением, таких как данные систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), пульса, частоты дыхательных движений (ЧДД), насыщения крови кислородом (SaO_2);

2) функциональными пробами – проба Штанге;

3) методами заполнения опросников – EQ-5D, модифицированная шкала Борга;

4) определением в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) (ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО»).

Распределение пациентов на группы осуществлялось случайным образом путем введения специального модуля в таблицу Excel и составило 10, 10, 10 человек для каждой группы соответственно. Функцией данного модуля стало создание рандомизированного алгоритма нахождения выборки путем функции генерации случайного числа, которая возвращает равномерно распределенное вещественное число, большее или равное 0, но меньшее 1. Количество искомым элементов для каждой группы определялось делением общего числа пациентов на число групп (в данном случае три). Полученные значения ранжировались без учета принадлежности к той или иной группе. Так, для каждой из групп мы получили некоторое количество натуральных чисел, которые явились уникальными не только в рамках одной, но и всех имеющихся групп. Затем этим числам ставились в соответствие порядковые номера пациентов. Таким образом, мы получили три выборки, состоящие из уникальных имен.

Результаты исследования были проанализированы статистическими методами описательной статистики, непараметрическим анализом данных для парных зависимых групп с использова-

нием критерия Уилкоксона, методом ранговых корреляций Спирмена, с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных независимых групп (STATISTICA 10).

Результаты и обсуждение

Была набрана группа пациентов в количестве 30 человек, реабилитацию завершили 29. Одна пациентка из 2-й группы в процессе реабилитации заболела ОРВИ и не смогла продолжать курс реабилитации. Таким образом, количество участников в группах распределилось следующим образом: 1-я группа – 10 человек, 2-я группа – 9 человек, 3-я группа – 10 человек. Медиана возраста всех участников составила 53 года [47; 58], из них 20 женщин, медиана возраста 53 года [47; 53], 9 мужчин, медиана возраста 51 год [45; 54]. Медиана индекса Кетле составила 28,34 [25,61; 34,29].

Все пациенты перенесли коронавирусную инфекцию, из них пневмонию различной степени тяжести с подтверждением рентгенологическим методом 27 пациентов, у двух пациентов присутствовала легочная симптоматика в виде одышки и сухого кашля во время болезни, но рентгенологическое исследование не было выполнено. На стационарном лечении находилось 24 пациента, 5 лечились на дому. Два пациента находились на ИВЛ, 7 получали высокопоточную оксигенацию в течение более недели. У одного пациента развилось осложнение в виде пневмоторакса. Давность заболевания варьировала от 22 до 298 дней. Тем не менее, все пациенты отмечали проблемы с дыханием, например, появление одышки на физическую нагрузку, ранее выполнявшуюся без одышки, потливость, слабость, боли в грудной клетке различной степени выраженности и локализации, малопродуктивный кашель.

Первая группа состояла из 4 мужчин и 6 женщин. Медиана возраста группы составила 50 [39;54] лет. В данную группу вошли 2 пациента без рентгенологического подтверждения пневмонии, 8 пациентам был выставлен диагноз внегоспитальной двусторонней вирусной пневмонии, из них 3 пациентам проводилась высокопоточная оксигенация, 1 пациент находился на ИВЛ. Вторая группа состояла из 9 человек, 2 мужчин и 7 женщин. Медиана возраста 53 [53;58] года. 7 пациентов имели рентгенологически подтвержденную двустороннюю вирусную пневмонию, которая у одного пациента осложнилась пневмотораксом, 2 пациентам был выставлен диагноз

вирусной пневмонии, локализованной в одной доле, из них 2 пациентов находилось на высокопоточной оксигенации. Третья группа состояла из 10 человек, из которых 3 были мужчины. Медиана возраста составила 53,5 [47;59] года. Все пациенты имели рентгенологически подтвержденную вирусную пневмонию, у 7 – двусторонний процесс, у 3 – с локализацией в одной доле, из них 3 пациентам проводилась высокопоточная оксигенация, 1 пациент находился на ИВЛ.

Полученные результаты оценивались методами описательной статистики. Так как распределение носило непараметрический характер, мы сравнивали медианы, верхнюю и нижнюю квартиль по всем параметрам до и после реабилитации. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Для оценки эффективности реабилитации в зависимости от применяемого компонента был использован непараметрический анализ данных для парных групп с помощью критерия Уилкоксона. Согласно полученным данным, мы получили статистически значимое улучшение при всех методиках по ключевым параметрам, а именно по оценке качества жизни, EQ-5D, уменьшение одышки, снижение артериального давления,

улучшение показателей насыщенности крови кислородом, улучшение времени задержки дыхания на вдохе (проба Штанге). Все параметры представлены в таблице 2.

Анализ динамики концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 до и после реабилитации (CYFRA 21-1) (ИООО «Независимая лаборатория ИНВИТРО») не выявил статистически значимых изменений ни в одной группе исследования. Референсным значением для данного показателя является <2,08 нг/мл. Только один пациент имел превышение данного показателя (2,42 нг/мл), он находился на высокопоточной оксигенации и попал к нам на реабилитацию через 83 дня от начала заболевания. У пяти пациентов данный показатель находился на уровне около 1,5 нг/мл и выше. Один из вышеуказанных пациентов в период заболевания находился на ИВЛ, и с момента установления диагноза до начала реабилитации прошло 166 дней; у другого пневмония осложнилась пневмотораксом, и с момента заболевания прошло 66 дней; третий находился на высокопоточной оксигенации, и с момента заболевания прошло 134 дня; двое лечились стационарно с диагнозом «двусторонняя вирусная пневмония», у одной от начала заболевания про-

Таблица 1 – Оценка показателей в изучаемых группах пациентов до и после реабилитации

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст (годы)	50 [39;54]	53 [53;58]	53,5 [47;59]
Индекс Кетле	28,98 [25,48;33,46]	33,56 [26,88;37,50]	28,19 [25,61;34,21]
Проба Штанге до (с)	20,5 [16;31]	20 [10;30]	25 [12;30]
Проба Штанге после (с)	39,5 [35;45]	40 [35;45]	41 [35;45]
Оценка качества жизни до (мм)	60 [60;70]	60 [50;70]	70 [60;70]
Оценка качества жизни после (мм)	77,5 [70;80]	60 [60;70]	77,5 [70;80]
EQ-5D до	0,71 [0,63;0,71]	0,71 [0,56;0,71]	0,63 [0,56;0,71]
EQ-5D после	0,83 [0,71;1,00]	0,83 [0,71;0,83]	0,83 [0,63; 1,00]
САД до (мм рт. ст.)	134 [125;153]	145 [130;152]	150,5 [123;163]
ДАД до (мм рт. ст.)	88,5 [78;94]	89 [78;93]	92,5 [79;99]
САД после (мм рт. ст.)	124 [119;131]	123 [121;128]	128 [120;139]
ДАД после (мм рт. ст.)	79 [77;81]	78 [76;81]	83 [79;88]
SaO ₂ до (%)	96 [95;98]	96 [95;96]	97 [95;98]
SaO ₂ после (%)	98 [98;99]	97 [96;97]	98 [97;99]
Пульс до (ударов в 1 минуту)	78,5 [65;91]	88 [78;92]	73,5 [68;88]
Пульс после (ударов в 1 минуту)	77 [66;82]	74 [72;76]	68 [67;82]
ЧДД до (дыханий в 1 минуту)	18 [16;20]	20 [20;21]	18 [16;20]
ЧДД после (дыханий в 1 минуту)	16 [16;18]	18 [16;18]	17 [16;18]
CYFRA 21-1 до	0,735 [0,50;1,86]	1,00 [0,72;1,23]	0,795 [0,60;0,98]
CYFRA 21-1 после	0,625 [0,50;1,11]	0,84 [0,585;1,20]	0,815 [0,57;1,80]
Количество дней от начала заболевания	132,5 [83;284]	134 [128;215]	108,5 [86;148]

Таблица 2 – Оценка эффективности реабилитации в изучаемых группах пациентов до и после реабилитации

Показатель	p1	p2	p3
САД (мм рт. ст.)	0,036659*	0,012852*	0,006911*
ДАД (мм рт. ст.)	0,019059*	0,038153*	0,036659*
SaO ₂ (%)	0,015157*	0,027709*	0,017961*
ЧДД (дыханий в 1 минуту)	0,236724	0,029975*	0,067890
Пульс (ударов в 1 минуту)	0,114129	0,007686*	0,027993*
Проба Штанге (с)	0,005062*	0,007686*	0,005062*
Оценка качества жизни (мм)	0,005062*	0,027709*	0,017961*
EQ-5D	0,007686*	0,017961*	0,017961*
Оценка одышки по шкале Борга (баллы)	0,009345*	0,011719*	0,007686*
СYFRA 21-1	0,115852	0,575403	0,414824

Примечание: p1 – p для первой группы, p2 – p для второй группы, p3 – p для третьей группы, * – p<0,05.

шло 103 дня, у другого 132 дня, у него же при контрольном обследовании методом спиральной многосрезовой компьютерной томографии были выявлены участки линейного пневмофиброза в S5 средней доли правого легкого, язычковых сегментах верхней доли левого легкого (исследование выполнено через три месяца от начала заболевания). При сравнении результатов исследования уровня цитокератина 19 у данной группы пациентов до и после реабилитации с помощью критерия Уилкоксона для зависимых переменных получено снижение показателя (p=0,07).

Если выделить период меньше 60 дней от начала заболевания и период от 180 до 360 дней, то изменение концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (критерий Уилкоксона для сравнения двух зависимых переменных) до и после исследования приближается к статистически значимому (p=0,07 и p=0,08 соответственно).

Методом ранговых корреляций Спирмена установлена значимая (p < 0,05) величина корреляции (0,39) между уровнем СYFRA 21-1 до начала реабилитации и тяжестью заболевания, а также зависимостью концентрации вышеуказанного белка от пола (мужчины) во всех группах. До реабилитации величина корреляции составила 0,62, после – 0,50. С помощью U-критерия Манна-Уитни подтверждена значимая разница в уровне концентрации фрагмента цитокератина 19 в зависимости от тяжести заболевания до реабилитации (p=0,01, Z=2,68), после реабилитации (p=0,04, Z=1,98) и от пола пациентов до реабилитации (p=0,002, Z=-2,93) и после (p=0,015, Z=-2,39).

У четырех пациентов из всех групп было выявлено повышение концентрации фрагмента цитокератина 19 приблизительно на 1 нг/мл по

сравнению с исходным при исследовании через месяц, однако трое из четырех пациентов отмечали улучшение состояния здоровья после курса реабилитации, а именно уменьшение одышки, кашля, слабости. Одна пациентка (N) не отметила значимой реакции на проведенную реабилитацию. Впоследствии трое, в т. ч. пациентка N, повторили исследование через три месяца после последнего забора крови. У двух пациентов имелось снижение уровня фрагмента цитокератина 19 ниже исходного уровня, у пациентки N было отмечено повышение уровня СYFRA 21-1 на 0,7 нг/мл от исходного уровня за период 3 месяца. Было предложено дообследование (компьютерная томография легких, спирография) с целью решения вопроса о назначении антифибротической терапии – пациентка отказалась и выбыла из исследования.

Проблемы стандартизации программ реабилитации пациентов после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 отмечают во многих мета-анализах. Так, Magdalena Kołodziej с соавторами, обсуждая вопросы легочной реабилитации, отмечает, что предлагаемые на сегодняшний день методы тренировки дыхательных мышц, диафрагмального дыхания, с учетом полученных положительных результатов в процессе медицинской реабилитации требуют дальнейшего изучения с учетом их влияния на функцию легких, способность к физической нагрузке и качество жизни [17].

Предлагаемые нами методы позволяют получить убедительное улучшение обеспеченности тканей кислородом по нормализации пробы Штанге и данных пульсоксиметрии, снижение АД до нормальных цифр.

Изучение профиля активности по EQ-5D позволяет выделить основной компонент, снижающий качество жизни пациентов, принявших участие в исследовании. Профиль 11112 в конце исследования свидетельствует о важном вкладе в формирование клинической картины тревожно-депрессивного синдрома.

Заключение

1. Предлагаемые методы реабилитации являются высоко эффективными в период от трех недель до года после перенесенной коронавирусной пневмонии.

2. Концентрация в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) >1,5 нг/мл в периоде реабилитации до 60 дней и реабилитационном периоде 180-360 дней может быть индикатором тяжести поражения легких вследствие перенесенной инфекции.

3. Проведение реабилитационных мероприятий с использованием методики восстановительного лечения путем апплицирования кинезиологического тейпа на проекцию заднего свода диафрагмы, реабилитация методом ГБА, а также их сочетания могут приводить к временному повышению уровня фрагмента цитокератина 19 у ряда пациентов. Снижение концентрации уровня CYFRA 21-1 имеет более медленную динамику по сравнению с клиническими данными и данными функциональных проб.

4. Увеличение концентрации в сыворотке крови фрагмента цитокератина 19 (CYFRA 21-1) у пациентов в периковидном периоде на 1 нг/мл требует дальнейшего изучения на большей выборке и может служить предиктором для выявления группы пациентов, угрожаемой по развитию интерстициального фиброза после перенесенной коронавирусной инфекции.

Литература

- COVID19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts / E. J. Alison [et al.] // Immunol. Rev. 2021 Jul. Vol. 302, N 1. P. 228–240. doi: 10.1111/imr.12977
- Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity / L. Townsend [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. 2021 Jun. Vol. 18, N 6. P. 997–1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких / В. П. Золотницкая [и др.] // РМЖ. Мед. обозрение. 2022. Т. 6, № 7. С. 360–366. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366
- Воробьев, П. А. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях / П. А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. № 7/8. С. 3–96. doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
- COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 [Electronic resource] / National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Date of access: 21.03.2024.
- Proall, A. D. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms / A. D. Proall, M. B. VanElzakker // Front Microbiol. 2021 Jun. Vol. 12. Art. 698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
- Human-Based Advanced in vitro Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of COVID-19 / M. Kiener [et al.] // Front Med. (Lausanne). 2021 May. Vol. 8. Art. 644678. doi: 10.3389/fmed.2021.644678
- Биличенко, Т. Н. Постковидный синдром: факторы риска, патогенез, диагностика и лечение пациентов с поражением органов дыхания после COVID-19 (обзор исследований) / Т. Н. Биличенко // Рус. мед. журн. 2022. Т. 6, № 7. С. 367–375. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375
- Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. A case-control study / S. Farghaly [et al.] // Medicine (Baltimore). 2022 Jan. Vol. 101, N 3. Art. e28639. doi: 10.1097/MD.00000000000028639
- The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT / J. N. Zou [et al.] // PLoS One. 2021 Mar. Vol. 16, N 3. Art. e0248957. doi: 10.1371/journal.pone.0248957
- Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic / S. R. Ambaradar [et al.] // J. Clin. Med. 2021 Jun. Vol. 10, N 11. Art. 2452. doi: 10.3390/jcm10112452
- CYFRA 21-1 Predicts Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Prospective Longitudinal Analysis of the PROFILE Cohort / P. L. Molyneaux [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2022 Jun. Vol. 205, N 12. P. 1440–1448. doi: 10.1164/rccm.202107-1769OC
- Reversal of lung fibrosis: An unexpected finding in survivor of acute respiratory distress syndrome / C. H. Chang [et al.] // QJM. 2018 Jan. Vol. 111, N 1. P. 47–48. doi: 10.1093/qjmed/hcx190
- Noble, P. W. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators / P. W. Noble, C. E. Barkauskas, D. Jiang // J. Clin. Invest. 2012 Aug. Vol. 122, N 8. P. 2756–2762. doi: 10.1172/JCI60323
- Николаева, А. Г. Использование адаптации к гипоксии в медицине и спорте / А. Г. Николаева. Витебск : ВГМУ, 2015. 150 с.
- Компоненты медицинской реабилитации на амбулаторном и домашнем этапах для лиц старшего возраста после перенесенной пневмонии COVID-19 / Т. Л. Оленская [и др.] // Рецепт. 2021. Т. 24, № 2. С. 247–260.
- Kołodziej, M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? / M. Kołodziej, J. Wyszynska, M. Bal-Bocheńska // J. Clin. Med. 2021 Jul. Vol. 10, N 15. P. 3361. doi: 10.3390/jcm10153361

Поступила 22.11.2023 г.

Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Alison EJ, Chitra J, Gisli J, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* 2021 Jul;302(1):228-40. doi: 10.1111/imr.12977
2. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun;18(6):997-1003. doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
3. Zolotnitskaya VP, Speranskaya AA, Kuzubova NA, Titova ON, Amosova OV. Long-term effects of COVID-19 in patients as measured by lung function-radiation studies. *RMZh Med Obozrenie.* 2022;6(7):360-6. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-360-366
4. Vorobyev PA. Recommendations for the management of patients with COVID-19 coronavirus infection in the acute phase and with postcovid syndrome on an outpatient basis. *Problemy Standartizatsii Zdravookhraneni.* 2021;(7-8):3-96. (In Russ.). doi: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. [Accessed 21th March 2024].
6. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021 Jun 23;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169
7. Kiener M, Roldan N, Machahua C, Sengupta A, Geiser T, Guenat OT, et al. Human-Based Advanced in vitro Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021 May;8:644678. doi: 10.3389/fmed.2021.644678
8. Bilichenko TN. Postcovid syndrome: risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment of patients with respiratory damage after COVID-19 (research review). *Rus Med Zhurn.* 2022;6(7):367-75. (In Russ.). doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-7-367-375
9. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2022 Jan;101(3):e28639. doi: 10.1097/MD.00000000000028639
10. Zou JN, Sun L, Wang BR, Zou Y, Xu S, Ding YJ, et al. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in COVID-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *PLoS One.* 2021 Mar;16(3):e0248957. doi: 10.1371/journal.pone.0248957
11. Ambardar SR, Hightower SL, Huprikar NA, Chung KK, Singhal A, Collen JF. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Novel Sequelae of the Current Pandemic. *J Clin Med.* 2021 Jun;10(11):2452. doi: 10.3390/jcm10112452
12. Molyneaux PL, Fahy WA, Byrne AJ, Braybrooke R, Saunders P, Toshner R, et al. CYFRA 21-1 Predicts Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Prospective Longitudinal Analysis of the PROFILE Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022 Jun 15;205(12):1440-8. doi: 10.1164/rccm.202107-1769OC
13. Chang CH, Juan YH, Hu HC, Kao KC, Lee CS. Reversal of lung fibrosis: An unexpected finding in survivor of acute respiratory distress syndrome. *QJM.* 2018 Jan;111(1):47-8. doi: 10.1093/qjmed/hcx190
14. Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D. Pulmonary fibrosis: Patterns and perpetrators. *J Clin Invest.* 2012 Aug;122(8):2756-62. doi: 10.1172/JCI60323
15. Nikolaeva AG. The use of adaptation to hypoxia in medicine and sports. *Vitebsk: VGUMU;* 2015. 150 p. (In Russ.)
16. Olenkaya TL, Nikolaeva AG, Azarenok MK, Yukhno YuS, Shishko OI. Components of outpatient and home-based medical rehabilitation for older people after suffering from COVID-19 pneumonia. *Retsept.* 2021;24(2):247-60. (In Russ.)
17. Kołodziej M, Wyszynska J, Bal-Bocheńska M. COVID-19: A New Challenge for Pulmonary Rehabilitation? *J Clin Med.* 2021 Jul;10(15):3361. doi: 10.3390/jcm10153361

Submitted 22.11.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

М.К. Азарёнок – ассистент кафедры медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: azaryosha@yandex.ru – Азарёнок Марина Константиновна;
 Т.Л. Оленская – д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
 А.Г. Николаева – к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет; зав. отделением гипобарической терапии и бароклиматической адаптации, Витебская городская клиническая больница №1;
 Т.Д. Жук – преподаватель кафедры прикладного и системного программирования, Витебский государственный университет им. П.М. Машерова.

Information about authors:

M.K. Azaronak – lecturer of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, e-mail: azaryosha@yandex.ru – Marina K. Azaronak;

T.L. Alenskaya – Doctor of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
A.G. Nikalayeva –Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Medical Rehabilitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;
head of the department of hypobaric therapy and baroclimatic adaptation, Vitebsk City Clinical Hospital No. 1;
T.D. Zhuk – lecturer of the Chair of Applied and Systems Programming, Vitebsk State University named after P.M. Masherov.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.68>

Факторы риска развития рецидива синоназальной инвертированной папилломы после хирургического лечения

Н.А. Морозова¹, Ж.В. Колядич¹, А.П. Мириленко²

¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный аграрный технический университет, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 68-76.

Risk factors for the development of sinonasal inverted papilloma recurrence after surgical treatment

N.A. Marozava¹, Zh.V. Kaliadzich¹, A.P. Mirilenko²

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

²Belarusian State Agrarian Technical University, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):68-76.

Резюме.

Цель – выявить факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость пациентов с синоназальной инвертированной папилломой после хирургического лечения, определить факторы риска развития рецидива синоназальной инвертированной папилломы, разработать классификационную схему отнесения пациентов к классам риска рецидива и рекомендации по наблюдению после хирургического лечения.

Материал и методы. Материалом исследования послужили данные 51 пациента с диагнозом «синоназальная инвертированная папиллома», прооперированных с применением эндоскопической хирургии и наружных доступов в различных учреждениях здравоохранения Республики Беларусь с 2010 по 2022 годы и наблюдавшихся в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова.

Результаты. Безрецидивная выживаемость после хирургического лечения ниже у пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями ($p=0,033$), полипозным риносинуситом в анамнезе ($p=0,039$), вовлечением верхнечелюстной пазухи в опухолевый процесс ($p=0,030$). Независимыми факторами прогноза отдаленных результатов лечения пациентов с инвертированной папилломой являются: количество сопутствующих заболеваний, наличие гипо-/аносмии и наличие полипозного риносинусита. Отношения рисков для пациентов, имеющих 2 и более сопутствующих заболеваний, составило 2,79 (95% ДИ от 1,32 до 5,90; $p=0,007$), для пациентов с гипо-/аносмией – 2,40 (95% ДИ от 1,05 до 5,50; $p=0,037$), для пациентов с полипозным риносинуситом – 2,86 (95% ДИ от 1,32 до 5,90; $p=0,008$). На основе разработанной мультивариантной модели была получена классификационная схема, относящая пациентов к прогностическим классам. Отношение рисков для неблагоприятного и благоприятного классов составило 3,85 (95% ДИ от 1,84 до 8,08; $p<0,001$), медиана безрецидивной выживаемости 6,3 месяца (95% ДИ 5,5 – 7,0 мес.) и 97,5 месяца (95% ДИ 32,0 – 163,1 мес.) соответственно.

Заключение. Хирургическое лечение синоназальной инвертированной папилломы с применением эндоскопической хирургии и наружных доступов показало высокую частоту рецидивов. Независимыми факторами прогноза отдаленных результатов лечения пациентов с инвертированной папилломой являются: количество сопутствующих заболеваний, наличие гипо-/аносмии и наличие полипозного риносинусита.

Ключевые слова: синоназальная инвертированная папиллома, хирургическое лечение, рецидив, малигнизация, факторы риска.

Abstract.

Objectives. To identify factors influencing relapse-free survival of patients with sinonasal inverted papilloma after surgical treatment, to determine risk factors for the development sinonasal inverted papilloma recurrence, to develop a

classification scheme for assigning patients to classes of relapse risk and recommendations for observation after surgical treatment.

Material and methods. The study material was based on the data of 51 patients with the diagnosis of sinonasal inverted papilloma, operated with the use of endoscopic surgery and external approaches in various healthcare institutions of the Republic of Belarus from 2010 to 2022 and observed in the N. N. Alexandrov National Cancer Centre.

Results. Relapse-free survival after surgical treatment is lower in patients with two or more concomitant diseases ($p=0.033$), a history of polyposis rhinosinusitis ($p=0.039$), and involvement of the maxillary sinus in the tumor process ($p=0.030$). Independent factors for predicting long-term results of treatment of patients with inverted papilloma are: the number of concomitant diseases, the presence of hypo-/anosmia and the presence of polypous rhinosinusitis. The hazard ratio for patients with 2 or more concomitant diseases was 2.79 (95% CI from 1.32 to 5.90; $p=0.007$), for patients with hypo-/anosmia – 2.40 (95% CI from 1.05 to 5.50; $p=0.037$), for patients with polyposis rhinosinusitis – 2.86 (95% CI from 1.32 to 5.90; $p=0.008$). Based on the developed multivariate model, a classification scheme was obtained that assigned patients to prognostic classes. The hazard ratio for the unfavorable and favorable classes was 3.85 (95% CI from 1.84 to 8.08; $p<0.001$), median relapse-free survival – 6.3 months (95% CI from 5.5 to 7.0 months) and 97.5 months (95% CI 32.0 – 163.1 months), respectively.

Conclusions. Surgical treatment of sinonasal inverted papilloma using endoscopic surgery and external approaches has shown a high recurrence rate. Independent factors for predicting long-term results of treatment of patients with inverted papilloma are: the number of concomitant diseases, the presence of hypo-/anosmia and the presence of polypous rhinosinusitis.

Keywords: *sinonasal inverted papilloma, surgical treatment, recurrence, malignancy, risk factors.*

Введение

Синоназальная инвертированная папиллома (ИП) представляет собой локально агрессивное доброкачественное новообразование с местнодеструктивным ростом, склонностью к рецидивированию и малигнизации. Несмотря на доброкачественный характер, ИП могут быть с эпителиальной атипией, дисплазией, карциномой *in situ* и инвазивной карциномой. Общая частота малигнизации, синхронной или метакронной, составляет 7-11% [1, 2].

Типичными местами локализации ИП являются носоглоточный комплекс и верхнечелюстная пазуха, реже в опухолевый процесс вовлечены лобная и клиновидная пазухи [3]. Стандартным методом лечения ИП является хирургический [3].

Синоназальная ИП имеет высокую склонность к местным рецидивам. В публикациях приводится частота рецидивов от 5,8% до 66,7% [4-8].

В настоящее время не установлены факторы, влияющие на развитие рецидива ИП. В литературе сообщается о многих факторах риска рецидива: анамнестические данные (возраст, табаккурение, употребление алкоголя, полипозный риносинусит, аллергический ринит), предоперационная диагностика, предыдущая операция на околоносовых пазухах, расположение опухоли и

костная инвазия, стадия опухоли, патоморфологические показатели, включая атипию, дисплазию, митотический индекс, инфицированность вирусом папилломы человека, характер роста опухоли, хирургические техники, интраоперационный патоморфологический контроль краев резекции опухоли [1-3, 9-15]. Однако нет определенного мнения о том, какие из них являются наиболее клинически важными.

Настоящее исследование посвящено комплексному анализу факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость, частоту рецидивов, на материале пациентов Республики Беларусь, пролеченных хирургическими методами в 2010-2023 гг.

Цель – выявить факторы, влияющие на безрецидивную выживаемость пациентов с синоназальной инвертированной папилломой после хирургического лечения, определить факторы риска развития рецидива синоназальной инвертированной папилломы, разработать классификационную схему отнесения пациентов к классам риска рецидива и рекомендации по наблюдению после хирургического лечения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование. Материалом исследования послужили данные 51 пациента с диагнозом «синоназальная инверти-

рованная папиллома», прооперированных с применением эндоскопической хирургии и наружных доступов в различных учреждениях здравоохранения Республики Беларусь с 2010 по 2022 годы и наблюдавшихся в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Критерии включения: пациенты с диагнозом «синоназальная инвертированная папиллома». Критерии исключения: синхронная малигнизация ИП, проведение лучевой терапии после хирургического лечения. В настоящее исследование включено 30 мужчин (59,0%) и 21 женщина (41,0%). Средний возраст пациентов составил 53,9 года (стандартное отклонение 11,3 года), минимальный возраст – 26 лет, максимальный – 77 лет.

Анализ факторов, влияющих на безрецидивную выживаемость пациентов после хирургического лечения синоназальной ИП, проводился по следующим показателям: возраст, табакокурение, употребление алкоголя, онкоанамнез, количество сопутствующих заболеваний, длительность затрудненного носового дыхания, наличие выделений из полости носа, наличие гипо-/аносмии, наличие полипозного риносинусита (ПРС) в анамнезе, количество предшествующих хирургических вмешательств по поводу ПРС, вовлечение анатомических областей полости носа и околоносовых пазух в опухолевый процесс, распространенность опухоли по классификации Круза. При статистическом анализе применялись стандартные методы для расчета выживаемости.

Результаты и обсуждение

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 64,0 месяца (от 22 до 156 месяцев). За время наблюдения рецидивы развились у 33 (65,0%) пациентов.

При исследовании связи между безрецидивной выживаемостью и возрастом установлено, что достигнутый уровень значимости отношения рисков составил $p=0,38$, следовательно, можно сделать вывод об отсутствии прогностической значимости показателя «возраст».

При анализе влияния табакокурения и употребления алкоголя на безрецидивную выживаемость статистически значимые различия не обнаружены ($p=0,53$ и $p=0,21$ соответственно).

Онкологическое заболевание в анамнезе у родственников отмечено у 9 (18,0%) пациентов.

Сопутствующие заболевания выявлены у 49 (96,0%) пациентов. Наиболее часто в анамнезе отмечались ишемическая болезнь сердца (18

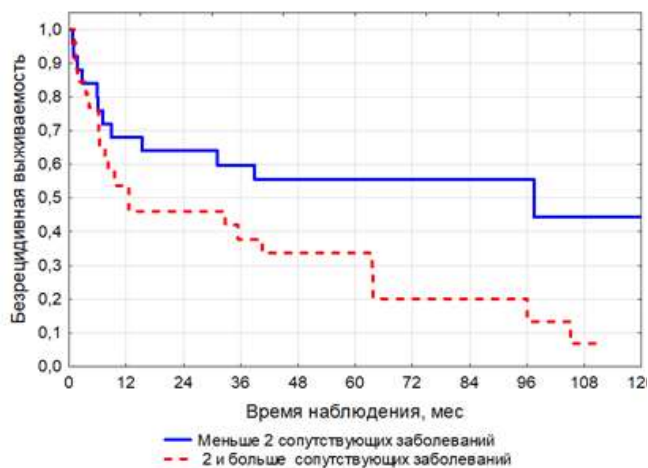


Рисунок 1 – Безрецидивная выживаемость пациентов с инвертированной папилломой в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

(35,0%) пациентов), артериальная гипертензия (15 (29,0%) пациентов), болезни системы пищеварения (8 (16,0%) пациентов). У 26 (51,0%) пациентов зафиксировано два и больше сопутствующих заболеваний. Установлена прогностическая значимость количества сопутствующих заболеваний. Наличие у пациента двух и больше сопутствующих заболеваний статистически значимо снижает безрецидивную выживаемость ($p=0,033$). Безрецидивная выживаемость пациентов с ИП в зависимости от количества сопутствующих заболеваний представлена на рисунке 1.

Количественное значение погодовой выживаемости представлено в таблице 2.

Полипозный риносинусит отмечен у 31 (61,0%) пациента. Показано, что ПРС снижает безрецидивную выживаемость ($p=0,039$). Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия ПРС в анамнезе представлена на рисунке 2.

Обращает на себя внимание количество операций, выполненных по поводу ПРС до включения пациентов в настоящее исследование. У 12 (24,0%) пациентов выполнено два и более хирургических вмешательства, у 1 (2,0%) пациента отмечено 15 операций, выполненных по поводу ПРС.

Для рентгенологической оценки распространенности опухоли ретроспективно применена классификация Круза, что представлено в таблице 2 [16].

В соответствии с данными таблицы 2, у большинства (71,0%) пациентов имел место распространенный опухолевый процесс с вовлечением

Таблица 1 – Безрецидивная выживаемость пациентов с инвертированной папилломой в зависимости от количества сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания	Безрецидивная выживаемость, % (SE)		
	1-летняя	3-летняя	5-летняя
Меньше 2	68,0 (9,3)	59,7 (9,9)	55,5 (10,0)
2 и больше	53,8 (9,8)	37,8 (9,6)	33,5 (9,4)

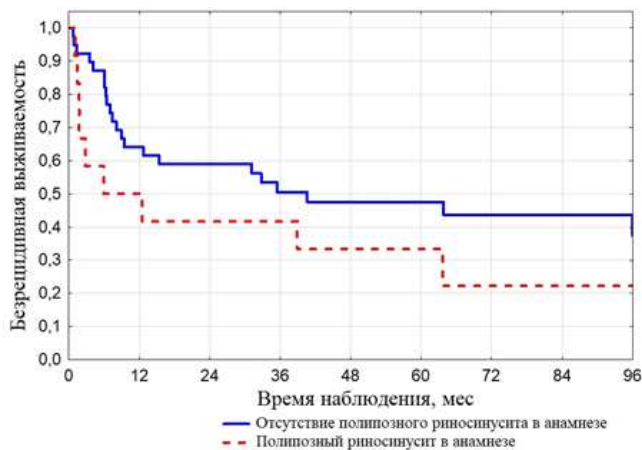


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия полипозного риносинусита в анамнезе

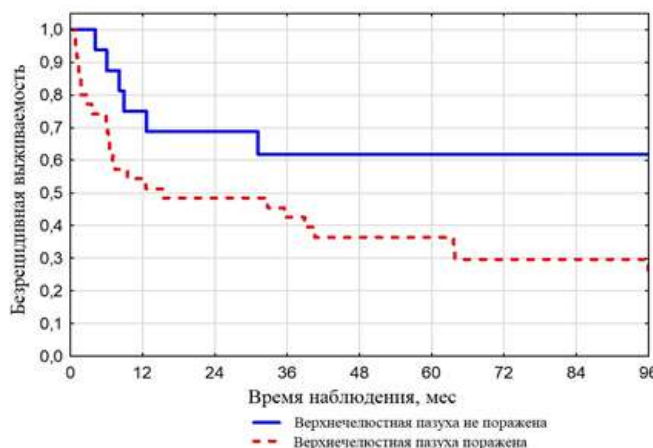


Рисунок 3 – Безрецидивная выживаемость пациентов с инвертированной папилломой в зависимости от наличия поражения верхнечелюстной пазухи

нескольких анатомических областей синоназального тракта (стадия Т3), а также смежных структур (стадия Т4).

Вовлечение верхнечелюстной пазухи (ВЧП) в опухолевый процесс статистически значимо снижает безрецидивную выживаемость ($p=0,030$). Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от поражения ВЧП представлена на рисунке 3.

По данным послеоперационного патоморфологического исследования ИП диагностирована в 44 (86,3%) случаях, ИП с дисплазией – в 7 (13,7%), из них дисплазия тяжелой степени – в 5 (9,8%). За время наблюдения метахронная малигнизация ИП выявлена у 2 (4,0%) пациентов: в одном случае в течение первого года наблюдения, во втором случае через 8 лет после хирургического лечения. В обоих случаях диагностирован плоскоклеточный

рак. Распространенность опухолевого процесса по системе TNM: T1 – 1 (50,0%) пациент, T4 – 1 (50,0%). Регионарные метастазы (N) и отдаленные (M) не выявлены. Распределение пациентов по стадиям: I – 1 (50,0%), IV – 1 (50,0%).

Для выявления независимых факторов прогноза риска рецидива ИП после хирургического лечения на первом этапе был проведен моновариантный анализ с использованием регрессии Кокса. В исследование включены те показатели, для которых достигнутый уровень статистической значимости различий в безрецидивной выживаемости составил менее 0,15.

Параметры отношения рисков для потенциально прогностических факторов показаны в таблице 3.

По результатам моновариантного анализа установлено, что статистически значимо боль-

Таблица 2 – Распределение пациентов по стадиям (классификация Круза)

Стадия, T	Количество пациентов	
	Абс.	%
1	9	18,0%
2	6	11,0%
3	33	65,0%
4	3	6,0%

Таблица 3 – Отношение рисков рецидива инвертированной папилломы после хирургического лечения для потенциальных факторов прогноза

Показатель	Параметры отношения рисков		
	ОР	95% ДИ ОР	p
Количество сопутствующих заболеваний 2 и больше / меньше 2	1,52	1,01 – 2,17	0,023
Гипо-/аносмия есть/нет	1,95	0,88 – 4,36	0,10
Полипозный риносинусит есть/нет	2,11	1,01 – 4,44	0,047
Количество операций полипозного риносинусита 2 и более / менее 2	2,02	0,95 – 4,28	0,066
ВЧП поражена / отсутствие поражения	2,49	1,03 – 6,04	0,044
Клиновидная пазуха поражена / отсутствие поражения	2,69	0,99 – 7,29	0,052

Таблица 4 – Параметры оптимальной мультивариантной модели

Показатель	Параметры мультивариантной модели			
	β	SE	Вальд	p
Количество сопутствующих заболеваний 2 и больше / меньше 2	1,03	0,38	7,21	0,007
Гипо- / аносмия	0,879	0,42	4,33	0,037
Полипозный риносинусит	1,05	0,40	6,95	0,008

ший риск рецидива ИП имеют пациенты, у которых количество сопутствующих заболеваний два и больше – в 1,52 раза (95% ДИ 1,23 – 5,16, $p=0,023$), пациенты с полипозным риносинуситом – в 2,11 раза (95% ДИ 1,01 – 4,44, $p=0,047$), пациенты, у которых поражена ВЧП, – в 2,49 (95% ДИ 1,03 – 6,04, $p=0,044$). Отношение рисков для пациентов, отметивших гипо-/аносмию и не имеющих ее, составило 1,95 (95% ДИ 0,88 – 4,36), для пациентов, перенесших две и более операции по поводу ПРС, – 2,02 (95% ДИ 0,95 – 4,28), для пациентов с поражением клиновидной пазухи и без него – 2,69 (95% ДИ 0,99 – 7,29), однако уровень статистической значимости оказался недостаточным – ($p=0,10$), ($p=0,066$), ($p=0,052$) соответственно.

Для полноты исследования был проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели Кокса с пошаговым исключением переменных. Установлено, что независимыми факторами прогноза являются: количество сопутствующих заболеваний, наличие гипо-/аносмии и наличие полипозного риносинусита. Отношения рисков рецидива ИП для пациентов, имеющих два и больше сопутствующих заболеваний, составило 2,79 (95% ДИ от 1,32 до 5,90; $p=0,007$), для пациентов с гипо-/аносмией – 2,40 (95% ДИ от 1,05 до 5,50; $p=0,037$), для пациентов с полипозным риносинуситом – 2,86 (95% ДИ от

1,32 до 5,90; $p=0,008$). Параметры оптимальной мультивариантной модели, соответствующей максимальному уровню значимости, показаны в таблице 4.

Показатель «количество сопутствующих заболеваний», включенный в мультивариантную модель, объяснить не представляется возможным и требует углубленного изучения, однако статистическая зависимость существует, поэтому он приведен в таблице. Гипо-/аносмия может являться признаком значительного распространения опухоли на основание черепа в области обонятельной зоны. При полипозном риносинусите происходит поражение всего эпителия полости носа и околоносовых пазух в виде его гиперплазии, а не локального участка, что затрудняет визуализацию границ опухоли и радикальное ее удаление.

Разработаны критерии отнесения пациентов к классу риска рецидива ИП в зависимости от прогностических факторов. Пациент относится к классу высокого риска рецидива при наличии более одного неблагоприятного фактора из списка:
 количество сопутствующих заболеваний 2 и больше;
 гипо-/аносмия;
 полипозный риносинусит.

На рисунке 4 показаны графики безрецидивной выживаемости для прогностических классов риска рецидива ИП.

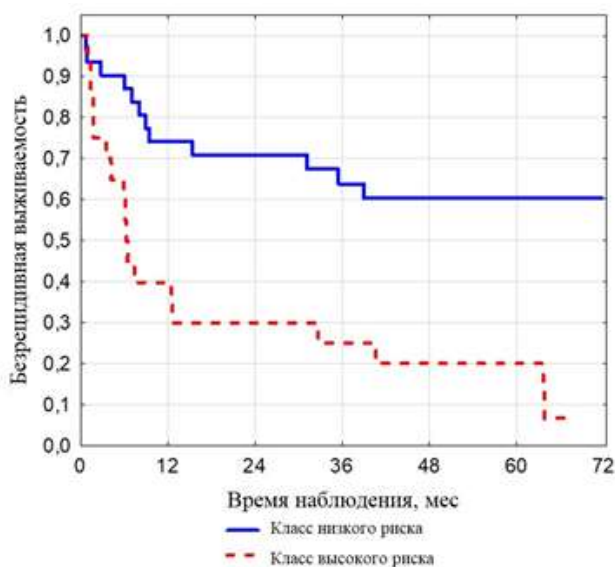


Рисунок 4 – Безрецидивная выживаемость для классов риска рецидива инвертированной папилломы

Отношение рисков для классов высокого и низкого риска составило 3,85 (95% ДИ от 1,84 до 8,08; $p < 0,001$). Следует обратить внимание, что величина и уровень статистической значимости отношения рисков для классификационной схемы существенно выше, чем для любого отдельного фактора. Следует также отметить, что к классу высокого риска отнесены 20 пациентов из 51, что составляет порядка 40% и указывает на достаточную насыщенность классов.

В таблице 5 приведены параметры безрецидивной выживаемости для классов риска рецидива ИП. В зависимости от принадлежности пациента к классу риска разработаны рекомендации по срокам наблюдения после хирургического лечения ИП. Для пациентов класса низкого риска рецидива рекомендовано наблюдение врача-оториноларинголога в течение 1 года – 1 раз в 3 месяца, КТ лицевого черепа 1 раз в 6 месяцев; в течение 3 лет – 1 раз в 6 месяцев, КТ лицевого черепа 1 раз в год; 5 лет и далее на протяжении

жизни – 1 раз в год, КТ лицевого черепа 1 раз в год. Для пациентов класса высокого риска рецидива рекомендовано наблюдение врача-оториноларинголога в течение 1 и 2 лет – 1 раз в 3 месяца, КТ лицевого черепа 1 раз в 6 месяцев; в течение 3 и 4 лет – 1 раз в 6 месяцев, КТ лицевого черепа 1 раз в 6 месяцев; в течение 5 лет и далее на протяжении жизни – 1 раз в год, КТ лицевого черепа 1 раз в год.

Заключение

Частота дисплазии инвертированной папилломы в наблюдаемой группе составила 13,7%, в том числе дисплазии тяжелой степени – 9,8%, частота метахронной малигнизации – 4%.

У 71% пациентов имел место распространенный опухолевый процесс с вовлечением нескольких анатомических областей синоназального тракта, смежных структур. Экстраназальное распространение опухоли отмечено у 6% пациентов.

Синоназальная инвертированная папиллома показала высокую частоту рецидивов. В течение первого года рецидивы развились у 39,0% пациентов, в течение 3 лет – у 51,0%.

Безрецидивная выживаемость пациентов с инвертированной папилломой после хирургического лечения ниже у пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями ($p = 0,033$), полипозным риносинуситом в анамнезе ($p = 0,039$), вовлечением верхнечелюстной пазухи в опухолевый процесс ($p = 0,030$). Независимыми факторами прогноза отдаленных результатов лечения пациентов с инвертированной папилломой являются: количество сопутствующих заболеваний, наличие гипо-/аносмии и наличие полипозного риносинусита. Отношения рисков для пациентов, имеющих 2 и больше сопутствующих заболеваний, составило 2,79 (95% ДИ от 1,32 до 5,90; $p = 0,007$), с гипо-/аносмией – 2,40 (95% ДИ от 1,05 до 5,50; $p = 0,037$), с полипозным риносинуситом – 2,86 (95% ДИ от 1,32 до 5,90; $p = 0,008$).

Таблица 5 – Параметры безрецидивной выживаемости для классов риска рецидива инвертированной папилломы

Класс риска	Параметры безрецидивной выживаемости		
	Медиана, мес. (95% ДИ)	1-летняя (SE)	3-летняя (SE)
Низкого	97,5 (32,0 – 163,1)	71,2% (7,9%)	60,3% (9,0%)
Высокого	6,3 (5,5 – 7,0)	40,0% (11,0%)	25,0% (9,7%)

На основе разработанной мультивариантной модели получена классификационная схема, относящая пациентов к прогностическим классам. Неблагоприятными факторами в ней являются: количество сопутствующих заболеваний 2 и больше, гипо-/аносмия, полипозный риносинусит. При наличии у пациента более одного негативного фактора он относится к классу высокого риска рецидива ИП. Отношение рисков для классов высокого и низкого риска составило 3,85 (95% ДИ от 1,84 до 8,08; $p < 0,001$).

Разработаны рекомендации по срокам наблюдения после хирургического лечения ИП в зависимости от принадлежности пациента к классу риска. Для пациентов класса высокого риска рецидива рекомендовано наблюдение врача-оториноларинголога в течение 1 и 2 лет – 1 раз в 3 месяца, КТ лицевого черепа 1 раз в 6 месяцев; в течение 3 и 4 лет – 1 раз в 6 месяцев, КТ лицевого черепа 1 раз в 6 месяцев; в течение 5 лет и далее на протяжении жизни – 1 раз в год, КТ лицевого черепа 1 раз в год.

Работа выполнена в рамках научной темы, реализующейся на базе Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова: «Разработать и внедрить алгоритм лечения опухолей полости носа и околоносовых пазух с учетом оценки вероятности их малигнизации» подпрограммы «Злокачественные опухоли» государственной научно-технической программы «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг» 2021-2025 гг. (номер государственной регистрации 20221339 от 03.08.2022 г., срок выполнения: 1 кв. 2022 г. – 4 кв. 2024 г.).

Research work was carried out within the frames of a scientific topic being implemented on the basis of N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus “To elaborate and implement algorithm for the treatment of tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses with assessment of their malignancy probability taken into account” of the subprogram “Malignant tumors” of the State Research Program (GPNI) “Scientific and technical support of the quality and accessibility of medical services” 2021-2025 (State Registration No. 20221339, 03.08.2022, date for implementation: the 1st quarter of 2022 – the 4th quarter of 2024).

Литература

1. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence / J. J. Lee [et al.] // Laryngoscope. 2020 Mar. Vol. 130, N 3. P. 590–596. doi: 10.1002/lary.28078
2. Yeom, S. Clinical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a retrospective analysis of 139 cases / S. Yeom, D. H. Lee, S. C. Lim // J. Laryngol. Otol. 2023 Oct. Vol. 137, N 10. Vol. 1154–1157. doi: 10.1017/S0022215123000361
3. How aggressive should resection of inverted papilloma be? Refinement of surgical planning based on the 25-year experience of a single tertiary center / M. Ferrari [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. 2020 May. Vol. 10, N 5. P. 619–628. doi: 10.1002/alar.22541
4. Risk factors of recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma / M. Gamrot-Wrzoł [et al.] // Biomed. Res. Int. 2017. Vol. 2017. Art. 9195163. doi: 10.1155/2017/9195163
5. Sinonasal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients / M. F. Sbrana [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2021 Jan-Feb. Vol. 87, N 1. P. 80–84. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.07.003
6. Surgical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a 17 year review / G. Coutinho [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2020 May-Jun. Vol. 86, N 3. P. 315–320. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.12.011
7. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis / R. Peng [et al.] // Int. Forum Allergy Rhinol. 2019 Jun. Vol. 9, N 6. P. 573–581. doi: 10.1002/alar.22305
8. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up / O. Bugter [et al.] // J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2017 Dec. Vol. 46, N 1. P. 67. doi: 10.1186/s40463-017-0246-7
9. Incidental histopathologic finding of sinonasal inverted papilloma among surgically excised polyps increases the risk of tumor recurrence / F. Mariño-Sánchez [et al.] // Indian J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2019 Nov. Vol. 71, suppl. 3. P. 1910–1917. doi: 10.1007/s12070-018-1302-y
10. A systematic review of definitive treatment for inverted papilloma attachment site and associations with recurrence / M. S. Trent [et al.] // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2022 Sep. Vol. 167, N 3. P. 425–433. doi: 10.1177/01945998211051975
11. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a multivariate retrospective analysis of factors affecting recurrence and persistence / A. Minni [et al.] // Ear. Nose Throat. J. 2021 Sep. Vol. 100, N 5, suppl. P. 542S–548S. doi: 10.1177/0145561319890454
12. Evaluation of inverted papilloma recurrence rates and factors associated recurrence after endoscopic surgical resection: a retrospective review / S. Yu [et al.] // J. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2023 Apr. Vol. 52, N 1. P. 34. doi: 10.1186/s40463-023-00638-5
13. Sinonasal papillomas: 10-year retrospective analysis of etiology, epidemiology, and recurrence / M. Archang [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. 2022 Nov. Vol. 36, N 6. P. 827–834. doi: 10.1177/19458924221116441
14. Prognostic factors and risk factors for development and recurrence of sinonasal papillomas: potential role of different HPV subtypes / A. P. Vor der Holte [et al.] // Eur.

- Arch. Otorhinolaryngol. 2020 Mar. Vol. 277, N 3. P. 767–775. doi: 10.1007/s00405-019-05747-4
15. Human papillomavirus and factors associated with recurrence in sinonasal inverted papillomas from Poland and Spain / M. Fulla [et al.] // Head. Neck. Pathol. 2020 Sep. Vol. 14, N 3. P. 758–767. doi: 10.1007/s12105-019-01125-y
16. Krouse, J. H. Development of a staging system for inverted papilloma / J. H. Krouse // Laryngoscope. 2000 Jun. Vol. 110, N 6. P. 965–968. doi: 10.1097/00005537-200006000-00015

Поступила 04.01.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

- Lee JJ, Roland LT, Licata JJ, Orłowski HLP, Jiramongkolchai P, Piccirillo JF, et al. Morphologic, intraoperative, and histologic risk factors for sinonasal inverted papilloma recurrence. *Laryngoscope*. 2020 Mar;130(3):590-6. doi: 10.1002/lary.28078
- Yeom S, Lee DH, Lim SC. Clinical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a retrospective analysis of 139 cases. *J Laryngol Otol*. 2023 Oct;137(10):1154-7. doi: 10.1017/S0022215123000361
- Ferrari M, Schreiber A, Mattavelli D, Rampinelli V, Bertazzoni G, Tomasoni M, Gualtieri T, et al. How aggressive should resection of inverted papilloma be? Refinement of surgical planning based on the 25-year experience of a single tertiary center. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 May;10(5):619-28. doi: 10.1002/alr.22541
- Gamrot-Wrzoł M, Sowa P, Lisowska G, Ścierski W, Misiólek M. Risk factors of recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9195163. doi: 10.1155/2017/9195163
- Sbrana MF, Borges RFR, de Rezende Pinna F, Neto DB, Voegels RL. Sinonasal inverted papilloma: rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021 Jan-Feb;87(1):80-4. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.07.003
- Coutinho G, Marques J, Leal M, Spratley J, Sá Fernandes M, Santos M. Surgical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a 17 year review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020 May-Jun;86(3):315-20. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.12.011
- Peng R, Thamboo A, Choby G, Ma Y, Zhou B, Hwang PH. Outcomes of sinonasal inverted papilloma resection by surgical approach: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jun;9(6):573-81. doi: 10.1002/alr.22305
- Bugter O, Monserez DA, van Zijl FVWJ, Baatenburg de Jong RJ, Hardillo JA. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Dec;46(1):67. doi: 10.1186/s40463-017-0246-7
- Mariño-Sánchez F, de Los Santos G, Giribet A, Aguirre A, Alonso J, Wansley DL, et al. Incidental histopathologic finding of sinonasal inverted papilloma among surgically excised polyps increases the risk of tumor recurrence. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Nov;71(Suppl 3):1910-7. doi: 10.1007/s12070-018-1302-y
- Trent MS, Goshtasbi K, Hui L, Stuyt JAG, Adappa ND, Palmer JN, et al. A systematic review of definitive treatment for inverted papilloma attachment site and associations with recurrence. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Sep;167(3):425-33. doi: 10.1177/01945998211051975
- Minni A, Gera R, Bulgheroni C, Ralli M, Cialente F, Candelori F, et al. Endoscopic resection of sinonasal inverted papilloma: a multivariate retrospective analysis of factors affecting recurrence and persistence. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep;100(5 Suppl):542S-8S. doi: 10.1177/0145561319890454
- Yu S, Grose E, Lee DJ, Wu V, Pellarin M, Lee JM. Evaluation of inverted papilloma recurrence rates and factors associated recurrence after endoscopic surgical resection: a retrospective review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Apr;52(1):34. doi: 10.1186/s40463-023-00638-5
- Archang M, Chew L, Yoon-Kyu Han A, Sajed D, Vorasubin N, Wang M. Sinonasal papillomas: 10-year retrospective analysis of etiology, epidemiology, and recurrence. *Am J Rhinol Allergy*. 2022 Nov;36(6):827-34. doi: 10.1177/19458924221116441
- Vor der Holte AP, Fangk I, Glombitza S, Wilkens L, Welkoborsky HJ. Prognostic factors and risk factors for development and recurrence of sinonasal papillomas: potential role of different HPV subtypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Mar;277(3):767-775. doi: 10.1007/s00405-019-05747-4
- Fulla M, Szafarowski T, Frias-Gomez J, Quiros B, Clavero O, Gomà M, et al. Human papillomavirus and factors associated with recurrence in sinonasal inverted papillomas from Poland and Spain. *Head Neck Pathol*. 2020 Sep;14(3):758-767. doi: 10.1007/s12105-019-01125-y
- Krouse JH. Development of a staging system for inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2000 Jun;110(6):965-8. doi: 10.1097/00005537-200006000-00015

Submitted 04.01.2024
Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

Н.А. Морозова – врач-онколог-хирург онкологического отделения опухолей головы и шеи, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-1410-8392>, e-mail: natalim-22@yandex.ru – Морозова Наталья Алексеевна;

Ж.В. Колядич – д.м.н., зав. лабораторией онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>;

А.П. Мириленко – к.т.н., доцент кафедры моделирования и проектирования, Белорусский государственный аграрный технический университет.

Information about authors:

N.A. Marozava – oncologist-surgeon of the oncological department of the head and neck tumors, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-1410-8392>,

e-mail: natalim-22@yandex.ru –Natalya A. Marozava;

Zh.V. Kaliadzich – Doctor of Medical Sciences, head of the laboratory of oncopathology of the head and neck with a group of oncopathology of the central nervous system, N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-3759-141X>;

A.P. Mirilenko – Candidate of Technical Sciences, associate professor of the Chair of Modeling and Design, Belarusian State Agrarian Technical University.

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.1.77>

Ультразвуковые признаки вызванного *Clostridioides difficile* энтероколита при его различной степени тяжести течения у пациентов с COVID-19

И.А. Руцкая^{1,2}

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая инфекционная больница, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 77-87.

Ultrasound signs of enterocolitis caused by *Clostridioides difficile* with different severity of its course in patients with COVID-19

I.A. Rutskaia^{1,2}

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):77-87.

Резюме.

В связи с широким, нередко необоснованным, применением антибактериальных препаратов при COVID-19 выросла актуальность энтероколита, этиологическим фактором которого являлся *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*). Цель исследования – определение ультразвуковых признаков вызванного *Cl. difficile* энтероколита (псевдомембранозного колита) при его различной степени тяжести, исходя из эхографической картины кишечника пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Обследовано 86 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией и энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* (31 мужчина и 55 женщин). Инфекцию *Cl. 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. По данным УЗИ у пациентов с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* на фоне COVID-19, определялось увеличение толщины стенки толстой кишки. Утолщение стенки толстой кишки, выявленное при тяжелом течении псевдомембранозного колита (ПМК) на фоне COVID-19, было более выражено, чем при легком и среднетяжелом течении ПМК ($M_e=9,1$ мм и $M_e=5,1$ мм соответственно, $p<0,0001$). Основным эхографическим критерием тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, являлось тотальное утолщение стенки толстой кишки, в любом из ее отделов достигающее величины более 7,2 мм. Наличие этого признака позволяет с чувствительностью 90,3% и специфичностью 92,9% диагностировать тяжелое течение ПМК. Дополнительные эхографические признаки тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, включали: появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон.

Заключение. УЗИ кишечника у пациентов с ПМК на фоне COVID-19 позволяет диагностировать тяжелое течение энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

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

Abstract.

The relevance of *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) colitis has increased with a widespread, often unjustified use of antibacterial drugs in COVID-19.

Objectives. To determine ultrasonographic signs of different severity of *Cl. difficile* colitis (pseudomembranous colitis) based on the intestine echographic images of patients with COVID-19.

Material and methods. 86 people with verified coronavirus disease (COVID-19) and *Cl. difficile* colitis (31 men and 55 women) 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. According to the ultrasound data the increase of the colon wall thickness has been determined in patients suffering from *Cl. difficile* colitis with COVID-19. Thickening of the colon wall detected in the severe form of pseudomembranous colitis (PMC) in COVID-19 patients was more significant than in mild and moderate forms of PMC (Me=9.1 mm and Me=5.1 mm, respectively, $p<0.0001$). The main echographic criterion of severe *Cl. difficile* colitis in COVID-19 patients was the total colonic wall thickening more than 7.2 mm in any colon segment. The presence of this sign allows to diagnose the severe form of PMC with 90.3% sensitivity and 92.9% specificity. The additional echographic signs of severe *Cl. difficile* colitis in COVID-19 patients were the appearance of paracolic free fluid and ascitic fluid in various spaces of the abdominal cavity; increased echogenicity and volume growth of pericolic fat surrounding the inflamed colon; broken colonic wall stratification; small bowel wall thickening of more than 3.0 mm; dilatation and paresis of the colon; toxic megacolon.

Conclusions. Intestinal ultrasound in patients having PMC with COVID-19 makes it possible to identify the severe form of *Cl. difficile* infection.

Keywords: *ultrasonography, COVID-19, SARS-CoV-2, pseudomembranous colitis, Clostridioides difficile, colon.*

Введение

Несмотря на заметное снижение заболеваемости COVID-19 по всему миру, забывать об этой инфекции, по мнению ведущих экспертов, пока рано. Сменяющие друг друга штаммы SARS-CoV2 в различной степени поражают восприимчивые категории пациентов [1]. Патологическое воздействие COVID-19 не ограничивается вовлечением дыхательной системы. Мишенью для вируса SARS-CoV2 также является желудочно-кишечный тракт, что достаточно часто проявляется наличием гастроинтестинальных симптомов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [2]. Известно прямое воздействие вируса на кишечную стенку с развитием местного воспалительного процесса, а также описаны опосредованные эффекты, связанные с нарушением васкуляризации кишки из-за системного тромбообразования и иммунного ответа на внедрение вируса в организм [1, 2]. Важное место в течении и исходе заболевания для пациента занимает сочетание COVID-19 и антибиотик-ассоциированной диареи, этиологическим фактором которой является *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*) [3]. Частота возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* (псевдомембранозного колита), в стационарах за время пандемии выросла в 4 раза [4]. Это обусловлено достаточно широким, нередко необоснованным, применением антибак-

териальных препаратов у пациентов с COVID-19. Терапия, направленная на лечение сопутствующей бактериальной инфекции, в том числе пневмонии, септических состояний, хирургической патологии и других заболеваний, связанных с необходимостью приема антибиотиков, влечет за собой риск возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Комбинация COVID-19 и клостридиальной инфекции утяжеляет состояние пациента и может приводить к неблагоприятному исходу. В диагностике поражения кишечной стенки ключевое значение придается неинвазивным визуализационным методам. По данным компьютерной томографии (КТ) установлено, что у 5–29% пациентов с коронавирусной инфекцией регистрируется утолщение кишечной стенки [5]. В последние годы среди визуализационных методов диагностики доказывается необходимость более активного применения ультразвукового исследования (УЗИ) тонкой и толстой кишки [6]. На сегодняшний день имеются исследования, демонстрирующие изменение ультразвуковой (УЗ) картины толстой и тонкой кишки при COVID-19 [7]. Однако в этих работах показан лишь факт визуализации утолщенной кишечной стенки при COVID-19 без анализа связи с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile*, т.е. псевдомембранозным колитом (ПМК).

Эхографическая картина кишечника при энтероколите, вызванном *Cl. difficile*, была описа-

на до появления вируса SARS-COV2 [8-10]. Эта проблема освещалась преимущественно в рамках абдоминальной хирургии [11, 12]. Были отмечены общие изменения УЗ картины кишки, однако их детальный анализ с определением граничных диагностических значений не проводился. До сих пор не установлены УЗ критерии тяжести ПМК, которые можно было бы использовать в клинической практике.

Цель данного исследования – определение ультразвуковых признаков вызванного *Cl. difficile* энтероколита при его различной степени тяжести, исходя из эхографической картины кишечника пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Для выполнения поставленной цели обследовано 86 человек с верифицированной новой коронавирусной инфекцией и энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* (31 мужчина и 55 женщин), в возрасте от 19 до 100 лет на фоне коронавирусной инфекции. Средний возраст пациентов составил $68,3 \pm 16,0$ лет. В первую группу с тяжелым течением ПМК был включен 31 пациент (11 мужчин и 20 женщин, средний возраст $74,10 \pm 14,41$ года). Вторую группу составили 55 пациентов (20 мужчин и 35 женщин, средний возраст $65,04 \pm 16,13$ года, $p=0,0019$) с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением клостридиального энтероколита. Учитывая отличие по возрасту второй группы пациентов от первой, была проведена стратификация по возрасту с целью выравнивания его показателей центральной тенденции и разброса в группах сравнения путем исключения из второй группы 13 человек. В результате была сформирована третья группа из 42 пациентов (16 мужчин и 26 женщин, средний возраст $71,79 \pm 10,16$ год, $p>0,05$). До возникновения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, все пациенты получали антибактериальную терапию на различных этапах оказания медицинской помощи. Спектр antimicrobных препаратов включал такие группы, как макролиды (азитромицин, кларитромицин), пенициллины (амоксциллин, амоксициллин-клавуланат), фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорины (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), карбопенемы (меропенем, эртапенем), оксазолидиноны (линезолид), циклические полипептиды (колистин).

Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом при учрежде-

нии образования «Витебский государственный медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие на участие в нем. Дизайн исследования соответствовал поперечному варианту «случай-контроль» со сплошной случайной выборкой обследуемых с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированной новой коронавирусной инфекции, острая диарея (стул более 3 р в сутки, тип 6, 7 по Бристольской шкале формы кала), наличие клостридиальной инфекции по характерной клинической картине и положительному иммунохимическому тесту (ИХТ), проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным УЗИ.

Критерии исключения: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, а также прочих состояний [10], которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки, наличие положительного результата посевов кала на патогенные энтеробактерии или ИХТ на ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

Верификация диагноза COVID-19 проводилась методом амплификации нуклеиновых кислот: 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 «ALSENSE-SARS-CoV-2-RT-qPCR» производства «Альгимед Трейд», РБ, а также путем экспресс-тестирования на наличие антигена в клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей тест-системой «SARS-COV-2 ANTIGEN RAPID TEST» производства «ACON Biotech (Hangzhou) Co., Ltd.» КНР, «Panbio COVID-19 Ag Rapid Test Device» производства Abbott Rapid Diagnostics, Германия.

Инфекцию *Cl. difficile* выявляли ИХТ с определением в кале токсинов А и В *Cl. difficile* наборами «Мульти Тест» производства ООО «МультиЛаб», РБ, а также «BioMaxima S.A.», Польша.

Степень тяжести ПМК определялась согласно приказу МЗ РБ №1301 от 29.12.2015 г., а также исходя из рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2016 г. [14].

УЗИ выполняли на аппаратах «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) и «Mindray M7» (фирма «Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd», КНР) с конвексными 3,5-4,0 МГц и

линейным 10,0 МГц датчиками без специальной подготовки пациентов к исследованию. Использовался двумерный серошкальный режим и цветное доплеровское картирование. Последовательно осматривались все отделы толстой кишки, тонкая кишка и прилежащие структуры брюшной полости [3].

Параметры стенки толстой кишки изучались в продольном сечении в соответствии с рекомендациями Европейской Федерации Обществ Ультразвука в медицине и биологии (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology – EFSUMB) [6]. Измерение толщины кишечной стенки осуществлялось по общепринятым правилам [3, 6, 10]. В каждом из отделов ободочной кишки (слепой, восходящей, поперечной, нисходящей, сигмовидной) толщина стенки измерялась 2-4 раза, максимальное значение отмечалось в протоколе. Фиксация эхограммы осуществлялась при наилучшей визуализации стенки кишки и всех ее слоев. В соответствии с рекомендациями EFSUMB в качестве нормальной толщины кишечной стенки считали ее значение до 2 мм, патологической – стенку толщиной 3 мм и более [6].

Потеря стратификации кишечной стенки фиксировалась при отсутствии типичного для желудочно-кишечного тракта пятислойного строения [6], также определялось, какой слой стенки толстой кишки утолщен преимущественно. При отсутствии нормальной стратификации кишечной стенки расположение маркеров для измерения ее толщины было аналогичным описанному ранее. Для удобства поиска границы «жидкость – стенка кишки» ориентировались на экзогенный внутрикишечный газ или движение содержимого в просвете кишки. Для анализа кровотока применялась стандартная оценка по шкале Limberg, которая включает 5 степеней васкуляризации стенки кишки с учетом ее толщины и интенсивности доплеровского сигнала [15].

С целью детализации эхографической картины энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, выполнялось обзорное УЗИ органов брюшной полости. Оценивались просвет, перистальтика, содержимое толстой кишки, а также прилежащие к ней структуры в позиции их наилучшей визуализации в соответствии с рекомендациями EFSUMB [6]. Также измеряли толщину стенки тонкой кишки, оценивали состояние регионарной паракольной клетчатки (увеличение объема, повышение экзогенности), определяли наличие свободной

жидкости в брюшной полости, оценивалось расширение и парез кишки [10]. Хотя расширение толстой кишки формально констатируется при увеличении ее диаметра более 5 см [6], использованный нами критерий включал относительное увеличение этого значения при динамическом наблюдении на 2 см и более, что приводило к достижению величины 4,9 см. Диагностика пареза тонкой кишки осуществлялась по общепринятым признакам снижения перистальтики [10]. Парез толстой кишки констатировали при отсутствии движения содержимого толстой кишки, что указывало на исчезновение перистальтики. Вышеперечисленные параметры обозначались как качественные характеристики.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Statistica 10,0 StatSoft Inc., Okla, Microsoft Office Excel 2019, MedCalc Statistical Software 18.9.1 и IBM SPSS Statistics 26.0.0.1. Для определения оптимального (по соотношению чувствительности и специфичности) значения точки cut-off, т.е. порога отсечения «нетяжелое-тяжелое течение», для УЗ показателей толщины кишечной стенки выполнялся ROC-анализ. При оценке качественных признаков применялся критерий χ^2 . Определение оптимальной комбинации УЗ маркеров, свидетельствующих о наличии тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, осуществлялось методом логистической регрессии. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Толщина стенки толстой кишки по УЗ данным достоверно отличалась между группами пациентов с тяжелым и легким/среднетяжелым течением ПМК на фоне COVID-19: медиана (Me) и доверительный интервал (ДИ) составили соответственно: в 1-й группе $Me_1 = 9,1$ мм; ДИ 95% [8,3; 9,3]; во 2-й группе $Me_2 = 5,1$; ДИ 95% [4,3; 5,4] мм, $p < 0,0001$; в 3-й группе $Me_3 = 5,1$; ДИ 95% [4,2; 5,5] мм, $p < 0,0001$ при сравнении с первой группой. Таким образом, при тяжелом течении ПМК толщина кишечной стенки статистически значимо превышала таковое значение в случае легкого и среднетяжелого варианта заболевания.

При определении оптимального значения точки cut-off, т.е. порога отсечения для УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами 1-й и 2-й групп, были получены результаты,

представленные в таблице 1. Оптимальным пограничным значением толщины стенки ободочной кишки, характеризующим наличие тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, явился показатель «более 7,2 мм» в любом из ее отделов при тотальном поражении ободочной кишки. Чувствительность метода составила 90,3%, специфичность – 92,7% (ППК=0,944, ДИ 0,872 – 0,982, $p < 0,0001$) (табл. 1). Если в качестве основного признака использовать наличие максимального утолщения стенки толстой кишки более 6,3 мм, то чувствительность предложенной диагностики составляет 96,8% при специфичности 81,8%, т.е. при умеренном повышении чувствительности диагностики специфичность при таком выборе граничных значений снижается достаточно заметно в сравнении с предыдущим вариантом.

В случае вычисления оптимального значения точки cut-off, т.е. порога отсечения для УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами 1-й и 3-й групп, были получены схожие результаты. Оптимальное пограничное значение толщины стенки ободочной кишки для разграничения тяжелого течения энтероколита с легким/умеренным проявлениями (1-я и 3-я группа), вызванного *Cl. difficile*, равнялось более 7,2 мм в любом из ее отделов, а чувствительность метода составила 90,3%, специфичность – 92,9% (ППК=0,947, ДИ 0,869-0,986, $p < 0,0001$) (табл. 2).

При сравнении ROC-кривых зависимости тяжести ПМК от таких показателей, как максимальное и среднее значение толщины кишечной стенки по всем отделам толстой кишки, были получены сопоставимые результаты (ППК=0,946 и ППК=0,947 соответственно, 95% ДИ от -0,0360 до 0,0383, $p = 0,9516$). Это свидетельствует о том, что в рутинной практике достаточно фиксировать только максимальное значение толщины стенки, выявленное в любом из отделов толстой кишки.

Учитывая, что толщина стенки кишки традиционно считается наиболее важной УЗ характеристикой при различных воспалительных заболеваниях кишечника, а также высокие операционные характеристики ROC-анализа, установленное граничное значение (более 7,2 мм) получило наименование «основного эхографического признака» тяжелого течения ПМК на фоне COVID-19.

В ходе исследования также сравнивалась частота выявления УЗ качественных характеристик у пациентов 1-й группы, с одной стороны, и 2-й или 3-й группы – с другой (табл. 3). Установлено,

что при тяжелом течении ПМК на фоне COVID-19 чаще встречаются следующие признаки: 1) наличие паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; 2) повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; 3) нарушение стратификации стенки толстой кишки; 4) утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; 5) расширение и парез толстой кишки; 6) токсический мегаколон.

При построении оптимальной статистической модели из всех полученных в ходе работы УЗ показателей были отобраны два параметра: увеличение толщины кишечной стенки более 7,2 мм; наличие любого из дополнительных признаков тяжелого ПМК. Согласно регрессионному анализу, комбинация этих признаков наиболее достоверно отражает степень тяжести колита. Чувствительность такой комбинации после селективного отбора УЗ признаков для определения тяжелого течения ПМК достигает 88,9%, специфичность – 92,9% соответственно (ППК=0,950, 95% ДИ 0,869-0,988, $p < 0,0001$), что указывает на несколько более высокое качество модели, чем при изолированной оценке максимального значения толщины стенки толстой кишки, составляющего $>7,2$ мм (ППК=0,947).

Анализ васкуляризации кишечной стенки не показал достоверно значимых результатов в отношении определения степени тяжести колита ($p = 0,0904$).

Сочетание УЗ признака «толщина стенки толстой кишки $>7,2$ мм» со всеми указанными выше дополнительными показателями повышает качество диагностической модели (с ППК =0,950 до ППК=0,964), достигая 92,6%-ной чувствительности и 95,2%-ной специфичности метода.

Такие показатели, как «потеря стратификации кишечной стенки», «расширение петель кишки», «изменения в параколон» требуют от оператора достаточного опыта для их оценки. В то же время, наиболее простыми для оценки являются «толщина стенки более 7,2 мм» и «наличие жидкости в брюшной полости». Чувствительность такой комбинации УЗ признаков для определения тяжелого течения ПМК составляет 88,9%, специфичность – 92,9% соответственно (ППК=0,950, 95% ДИ 0,869-0,988, $p < 0,0001$).

Вместе с тем, с учетом последующей динамики заболевания, в 10 случаях (9,2%) клинико-лабораторные данные на момент УЗИ соответствовали легкому/среднетяжелому течению ПМК, хотя УЗ

Таблица 1 – Значения диагностических критериев и показателей ROC-кривой при различной толщине стенки ободочной кишки как предиктора тяжелого течения псевдомембранозного колита на фоне COVID-19 при сравнении 1 и 2 групп

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
≥2,3	100,00	88,8 - 100,0	0,00	0,0 - 6,5	1,00	
>2,3	100,00	88,8 - 100,0	1,82	0,05 - 9,7	1,02	0,00
>2,4	100,00	88,8 - 100,0	3,64	0,4 - 12,5	1,04	0,00
>2,6	100,00	88,8 - 100,0	5,45	1,1 - 15,1	1,06	0,00
>3	100,00	88,8 - 100,0	7,27	2,0 - 17,6	1,08	0,00
>3,2	100,00	88,8 - 100,0	9,09	3,0 - 20,0	1,10	0,00
>3,3	100,00	88,8 - 100,0	10,91	4,1 - 22,2	1,12	0,00
>3,5	100,00	88,8 - 100,0	12,73	5,3 - 24,5	1,15	0,00
>3,6	100,00	88,8 - 100,0	14,55	6,5 - 26,7	1,17	0,00
>3,8	100,00	88,8 - 100,0	16,36	7,8 - 28,8	1,20	0,00
>3,9	100,00	88,8 - 100,0	21,82	11,8 - 35,0	1,28	0,00
>4	100,00	88,8 - 100,0	23,64	13,2 - 37,0	1,31	0,00
>4,1	100,00	88,8 - 100,0	29,09	17,6 - 42,9	1,41	0,00
>4,2	100,00	88,8 - 100,0	32,73	20,7 - 46,7	1,49	0,00
>4,3	100,00	88,8 - 100,0	36,36	23,8 - 50,4	1,57	0,00
>4,4	100,00	88,8 - 100,0	38,18	25,4 - 52,3	1,62	0,00
>4,5	100,00	88,8 - 100,0	41,82	28,7 - 55,9	1,72	0,00
>4,6	96,77	83,3 - 99,9	47,27	33,7 - 61,2	1,84	0,068
>4,9	96,77	83,3 - 99,9	49,09	35,4 - 62,9	1,90	0,066
>5,1	96,77	83,3 - 99,9	58,18	44,1 - 71,3	2,31	0,055
>5,2	96,77	83,3 - 99,9	61,82	47,7 - 74,6	2,53	0,052
>5,3	96,77	83,3 - 99,9	63,64	49,6 - 76,2	2,66	0,051
>5,4	96,77	83,3 - 99,9	67,27	53,3 - 79,3	2,96	0,048
>5,5	96,77	83,3 - 99,9	70,91	57,1 - 82,4	3,33	0,045
>5,8	96,77	83,3 - 99,9	72,73	59,0 - 83,9	3,55	0,044
>5,9	96,77	83,3 - 99,9	74,55	61,0 - 85,3	3,80	0,043
>6,1	96,77	83,3 - 99,9	80,00	67,0 - 89,6	4,84	0,040
>6,3	96,77	83,3 - 99,9	81,82	69,1 - 90,9	5,32	0,039
>6,4	93,55	78,6 - 99,2	81,82	69,1 - 90,9	5,15	0,079
>6,5	90,32	74,2 - 98,0	81,82	69,1 - 90,9	4,97	0,12
>6,6	90,32	74,2 - 98,0	83,64	71,2 - 92,2	5,52	0,12
>6,7	90,32	74,2 - 98,0	87,27	75,5 - 94,7	7,10	0,11
>6,8	90,32	74,2 - 98,0	89,09	77,8 - 95,9	8,28	0,11
>7,2	90,32	74,2 - 98,0	92,73	82,4 - 98,0	12,42	0,10
>7,3	87,10	70,2 - 96,4	94,55	84,9 - 98,9	15,97	0,14
>7,4	83,87	66,3 - 94,5	96,36	87,5 - 99,6	23,06	0,17
>7,6	80,65	62,5 - 92,5	96,36	87,5 - 99,6	22,18	0,20
>7,7	74,19	55,4 - 88,1	96,36	87,5 - 99,6	20,40	0,27
>8	70,97	52,0 - 85,8	96,36	87,5 - 99,6	19,52	0,30
>8,3	64,52	45,4 - 80,8	96,36	87,5 - 99,6	17,74	0,37
>8,4	61,29	42,2 - 78,2	96,36	87,5 - 99,6	16,85	0,40
>8,6	58,06	39,1 - 75,5	96,36	87,5 - 99,6	15,97	0,44
>8,7	54,84	36,0 - 72,7	96,36	87,5 - 99,6	15,08	0,47
>9	51,61	33,1 - 69,8	96,36	87,5 - 99,6	14,19	0,50
>9,1	48,39	30,2 - 66,9	96,36	87,5 - 99,6	13,31	0,54
>9,6	41,94	24,5 - 60,9	96,36	87,5 - 99,6	11,53	0,60
>9,7	38,71	21,8 - 57,8	96,36	87,5 - 99,6	10,65	0,64
>10	32,26	16,7 - 51,4	96,36	87,5 - 99,6	8,87	0,70

Продолжение таблицы 1

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
>10,3	29,03	14,2 - 48,0	96,36	87,5 - 99,6	7,98	0,74
>10,4	25,81	11,9 - 44,6	96,36	87,5 - 99,6	7,10	0,77
>10,6	22,58	9,6 - 41,1	96,36	87,5 - 99,6	6,21	0,80
>10,9	22,58	9,6 - 41,1	98,18	90,3 - 100,0	12,42	0,79
>11,2	19,35	7,5 - 37,5	98,18	90,3 - 100,0	10,65	0,82
>12,3	16,13	5,5 - 33,7	100,00	93,5 - 100,0		0,84
>12,6	12,90	3,6 - 29,8	100,00	93,5 - 100,0		0,87
>13,6	9,68	2,0 - 25,8	100,00	93,5 - 100,0		0,90
>15,3	6,45	0,8 - 21,4	100,00	93,5 - 100,0		0,94
>16,3	3,23	0,08 - 16,7	100,00	93,5 - 100,0		0,97
>16,7	0,00	0,0 - 11,2	100,00	93,5 - 100,0		1,00

Примечание: ТС – толщина стенки толстой кишки, мм; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДИ – доверительный интервал; +ОП – отношение правдоподобия положительного результата теста; -ОП – отношение правдоподобия отрицательного результата теста.

Таблица 2 – Значения диагностических критериев и показателей ROC-кривой при различной толщине стенки ободочной кишки как предиктора тяжелого течения псевдомембранозного колита на фоне COVID-19 при сравнении 1 и 3 групп

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
≥2,3	100,00	88,8 - 100,0	0,00	0,0 - 8,4	1,00	
>2,3	100,00	88,8 - 100,0	2,38	0,06 - 12,6	1,02	0,00
>3	100,00	88,8 - 100,0	4,76	0,6 - 16,2	1,05	0,00
>3,3	100,00	88,8 - 100,0	7,14	1,5 - 19,5	1,08	0,00
>3,5	100,00	88,8 - 100,0	9,52	2,7 - 22,6	1,11	0,00
>3,6	100,00	88,8 - 100,0	11,90	4,0 - 25,6	1,14	0,00
>3,8	100,00	88,8 - 100,0	14,29	5,4 - 28,5	1,17	0,00
>3,9	100,00	88,8 - 100,0	21,43	10,3 - 36,8	1,27	0,00
>4	100,00	88,8 - 100,0	23,81	12,1 - 39,5	1,31	0,00
>4,1	100,00	88,8 - 100,0	30,95	17,6 - 47,1	1,45	0,00
>4,2	100,00	88,8 - 100,0	35,71	21,6 - 52,0	1,56	0,00
>4,3	100,00	88,8 - 100,0	38,10	23,6 - 54,4	1,62	0,00
>4,4	100,00	88,8 - 100,0	40,48	25,6 - 56,7	1,68	0,00
>4,5	100,00	88,8 - 100,0	42,86	27,7 - 59,0	1,75	0,00
>4,6	96,77	83,3 - 99,9	47,62	32,0 - 63,6	1,85	0,068
>5,1	96,77	83,3 - 99,9	54,76	38,7 - 70,2	2,14	0,059
>5,2	96,77	83,3 - 99,9	57,14	41,0 - 72,3	2,26	0,056
>5,3	96,77	83,3 - 99,9	59,52	43,3 - 74,4	2,39	0,054
>5,4	96,77	83,3 - 99,9	64,29	48,0 - 78,4	2,71	0,050
>5,5	96,77	83,3 - 99,9	69,05	52,9 - 82,4	3,13	0,047
>5,8	96,77	83,3 - 99,9	71,43	55,4 - 84,3	3,39	0,045
>5,9	96,77	83,3 - 99,9	73,81	58,0 - 86,1	3,70	0,044
>6,1	96,77	83,3 - 99,9	80,95	65,9 - 91,4	5,08	0,040
>6,3	96,77	83,3 - 99,9	83,33	68,6 - 93,0	5,81	0,039
>6,4	93,55	78,6 - 99,2	83,33	68,6 - 93,0	5,61	0,077
>6,5	90,32	74,2 - 98,0	83,33	68,6 - 93,0	5,42	0,12
>6,6	90,32	74,2 - 98,0	85,71	71,5 - 94,6	6,32	0,11
>6,7	90,32	74,2 - 98,0	88,10	74,4 - 96,0	7,59	0,11
>6,8	90,32	74,2 - 98,0	90,48	77,4 - 97,3	9,48	0,11
>7,2	90,32	74,2 - 98,0	92,86	80,5 - 98,5	12,65	0,10

Продолжение таблицы 2

ТС	Ч, %	95% ДИ	С, %	95% ДИ	+ОП	-ОП
>7,3	87,10	70,2 - 96,4	95,24	83,8 - 99,4	18,29	0,14
>7,4	83,87	66,3 - 94,5	95,24	83,8 - 99,4	17,61	0,17
>7,6	80,65	62,5 - 92,5	95,24	83,8 - 99,4	16,94	0,20
>7,7	74,19	55,4 - 88,1	95,24	83,8 - 99,4	15,58	0,27
>8	70,97	52,0 - 85,8	95,24	83,8 - 99,4	14,90	0,30
>8,3	64,52	45,4 - 80,8	95,24	83,8 - 99,4	13,55	0,37
>8,4	61,29	42,2 - 78,2	97,62	87,4 - 99,9	25,74	0,40
>8,6	58,06	39,1 - 75,5	97,62	87,4 - 99,9	24,39	0,43
>8,7	54,84	36,0 - 72,7	97,62	87,4 - 99,9	23,03	0,46
>9	51,61	33,1 - 69,8	97,62	87,4 - 99,9	21,68	0,50
>9,1	48,39	30,2 - 66,9	97,62	87,4 - 99,9	20,32	0,53
>9,6	41,94	24,5 - 60,9	97,62	87,4 - 99,9	17,61	0,59
>9,7	38,71	21,8 - 57,8	97,62	87,4 - 99,9	16,26	0,63
>10	32,26	16,7 - 51,4	97,62	87,4 - 99,9	13,55	0,69
>10,3	29,03	14,2 - 48,0	97,62	87,4 - 99,9	12,19	0,73
>10,4	25,81	11,9 - 44,6	97,62	87,4 - 99,9	10,84	0,76
>10,6	22,58	9,6 - 41,1	97,62	87,4 - 99,9	9,48	0,79
>11,2	19,35	7,5 - 37,5	97,62	87,4 - 99,9	8,13	0,83
>12,3	16,13	5,5 - 33,7	100,00	91,6 - 100,0		0,84
>12,6	12,90	3,6 - 29,8	100,00	91,6 - 100,0		0,87
>13,6	9,68	2,0 - 25,8	100,00	91,6 - 100,0		0,90
>15,3	6,45	0,8 - 21,4	100,00	91,6 - 100,0		0,94
>16,3	3,23	0,08 - 16,7	100,00	91,6 - 100,0		0,97
>16,7	0,00	0,0 - 11,2	100,00	91,6 - 100,0		1,00

Примечание: ТС – толщина стенки толстой кишки, мм; Ч – чувствительность; С – специфичность; ДИ – доверительный интервал; +ОП – отношение правдоподобия положительного результата теста; -ОП – отношение правдоподобия отрицательного результата теста.

Таблица 3 – Сравнение частоты дополнительных признаков в группе пациентов с легким/умеренным и тяжелым псевдомембранозным колитом

Ультразвуковой признак	1 и 2 группа		1 и 3 группа	
	χ^2	p	χ^2	p
ТСК	57,847	<0,0001	47,658	<0,0001
ЖИДК	41,350	<0,0001	31,182	<0,0001
ПАР	43,725	<0,0001	33,404	<0,0001
СТРАТ	32,189	<0,0001	23,904	<0,0001
РАСШ	32,073	<0,0001	24,497	<0,0001
ТОНК	5,451	0,0196	10,346	0,0013

Примечание: УЗ – ультразвуковой, ТСК – толщина стенки толстой кишки >7,2 мм; ЖИДК – жидкость в брюшной полости; ПАР – изменения паракольной клетчатки; СТРАТ – нарушение стратификации стенки кишки; РАСШ – расширение и парез кишки, ТОНК – толщина стенки тонкой кишки >3,0 мм; p – показатель статистической значимости отличий.

картина свидетельствовала о тяжелом течении. Через 1-3 суток у этих пациентов появились убедительные признаки тяжелого течения ПМК и по клинико-лабораторным данным. В последующем эти пациенты были отнесены в 1-ю группу. Этот факт показывает ценность УЗИ кишечника у данной категории пациентов по предложенному методу.

Обсуждение

Исходя из полученных в ходе работы результатов, основным эхографическим маркером, определяющим степень тяжести течения клостридиальной инфекции, явилась толщина стенки толстой кишки. Изменение толщины ки-

шечной стенки при ПМК также описывалось авторами в ряде исследований [8-12]. Следует учитывать, что 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 и амилоидозе. Более детальные УЗ характеристики стенки кишки позволяют выявить некоторые особенности при разных заболеваниях кишечника [10]. Тем не менее, исходя из полученных в нашей работе результатов, следует, что наличие после приема антибиотиков острой диареи вместе с выявлением при проведении эхографии утолщенной стенки толстой кишки целесообразно расценить как фактор риска развития ПМК и назначить тест на наличие клостридиальной инфекции у пациента. Кроме того, требуется проведение динамического УЗИ кишечника и повторного тестирования на наличие *Cl. difficile* или токсина этого микроорганизма при отрицательном результате первого теста.

Выявленное в нашем исследовании более выраженное утолщение стенки кишки при тяжелом течении ПМК в сравнении с легким и среднетяжелым вариантом представляется весьма ожидаемым, т.к. подобная ситуация наблюдается при язвенном колите [15]. Для практической работы имеет важное значение установление граничного значения толщины кишечной стенки (более 7,2 мм при тотальном поражении ободочной кишки) для разграничения тяжелого и нетяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Выделенные нами дополнительные признаки тяжелого течения клостридиальной инфекции представляются вполне логичными, т.к. они были описаны ранее как неспецифические симптомы различной острой воспалительной патологии органов брюшной полости. Это касается прежде всего наличия свободной жидкости в брюшной полости и повышения эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема, причем последний УЗ признак регистрируется около воспаленного отдела кишечника при дивертикулите, язвенном колите, болезни Крона и аппендиците. Нарушение стратификации стенки толстой кишки также является известным признаком ее воспаления [10]. Утолщение стенки тонкой кишки указывает, что поражение охватывает не только толстую, но и тонкую кишку.

Еще одним дополнительным признаком тяжелого течения ПМК нами определено расширение и парез толстой кишки, крайне выраженным проявлением чего является токсический мегаколон. Токсический мегаколон, как известно, является опасным осложнением воспаления толстой кишки различной этиологии, поэтому наличие такого симптома бесспорно свидетельствует о тяжелом течении энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Диагностика пареза и расширения толстой кишки с величиной ее диаметра даже в пределах 4-5 см имеет важное значение, т.к. в отдельных случаях наблюдалась стертая клиническая картина тяжелого ПМК у пациентов с тяжелым течением COVID-19. В такой ситуации наступает период «мнимого благополучия» со стороны кишечника, когда после ранее развившейся диареи (до 5-10 раз в сутки) через 1-2 дня этиотропной терапии энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, наблюдается прекращение диареи и стойкое отсутствие стула. Такая ситуация зачастую расценивается как положительный ответ на лечение и клиническое улучшение. Однако при проведении УЗИ выявляется отрицательная динамика по картине стенки кишки и ранее перечисленных дополнительных признаков, в том числе, что особенно важно, развитие динамической кишечной непроходимости. В описанных случаях необходимо осознание отрицательной динамики по ПМК с последующей незамедлительной коррекцией его лечения. Можно предполагать, что такая тактика увеличит вероятность благоприятного исхода заболевания для пациента.

Разумеется, УЗИ не является монопольным методом инструментальной диагностики при энтероколите, вызванном *Cl. difficile*. Колоноскопия с биопсией позволяет изучить слизистую оболочку толстой кишки и получить верифицирующую информацию. Среди визуализационных методов КТ и магнитно-резонансная томография дают возможность оценить кишечную стенку. Вместе с тем, учитывая известные ограничения перечисленных инструментальных методов в рассматриваемой ситуации, УЗИ является доступным, малозатратным и быстро выполнимым диагностическим методом, который позволяет оказать существенную помощь клиницисту в ведении пациентов с клостридиальной инфекцией.

Заключение

1. По данным УЗИ у пациентов с энтероколитом, вызванным *Cl. difficile* на фоне COVID-19,

определяется увеличение толщины стенки толстой кишки. Утолщение стенки толстой кишки, выявленное при тяжелом течении ПМК на фоне COVID-19, более выражено, чем при легком и среднетяжелом течении клостридиальной инфекции ($Me_1=9,1$ мм; ДИ 95% [8,3; 9,3] и $Me_2=5,1$ мм; ДИ 95% [4,2; 5,5] мм соответственно, $p<0,0001$).

2. Основным эхографическим критерием тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, является тотальное утолщение стенки толстой кишки, достигающее величины более 7,2 мм в любом из ее отделов. Наличие этого признака позволяет с чувствительностью 90,3% и специфичностью 92,9% диагностировать тяжелое течение ПМК.

3. Дополнительные эхографические признаки тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, включают: появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон. В случае учета основного и дополнительных признаков по данным ROC-анализа площадь под кривой меняется с 0,947 до 0,964, чувствительность диагностики тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile* на фоне COVID-19, достигает 92,6%, специфичность – 95,2%.

4. Наличие после приема антибиотиков острой диареи и выявление при проведении эхографии утолщения стенки толстой кишки следует расценить как фактор риска развития ПМК и назначить тест на наличие клостридиальной инфекции у пациента. Кроме того, требуется проведение динамического УЗИ кишечника и повторного тестирования на наличие *Cl. difficile* или токсина этого микроорганизма при отрицательном результате первого теста.

Литература

- COVID-19: современные представления, возможности лечения и профилактики : пособие / под общ ред.: И. А. Карпова, Ю. Л. Горбича, И. О. Стомы. Гомель : ГомГМУ, 2023. 305 с.
- Пиманов, С. И. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева // Клин. разбор в общей медицине. 2020. Т. 1, № 1. С. 6–13.
- Руцкая, И. А. Эхографическая характеристика ободочной кишки у пациентов с псевдомембранозным колитом при COVID-19 / И. А. Руцкая, С. И. Пиманов // Вестн. ВГМУ. 2021. Т. 20, № 6. С. 56–66.
- 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.
- Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations / R. Bhayana [et al.] // Radiology. 2020 Oct. Vol. 297, N 1. P. E207–E215.
- EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound / K. Nyland [et al.] // Ultraschall. Med. 2017 Jun. Vol. 38, N 3. P. e1–e15.
- 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.
- Немцов, Л. М. Псевдомембранозный колит как мультидисциплинарная проблема / Л. М. Немцов // Вестн. ВГМУ. 2014. Т. 13, N 3. С. 6–19.
- Ultrasound diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea / Y. Wiener-Well [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2015 Oct. Vol. 34, N 10. P. 1975–1978.
- Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов. Москва : Практ. медицина, 2016. 415 с.
- Петрук, М. Н. Псевдомембранозный колит / М. Н. Петрук, С. П. Нешитов // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2009. № 4. С. 55–60.
- 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.
- Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65.
- О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов [Электронный ресурс] : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 29 дек. 2015 г., № 1301. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf. Дата доступа: 20.02.2024.
- Пиманов, С. И. Неинвазивная оценка активности язвенного колита при выборе режима лечения / С. И. Пиманов, Е. А. Дикарева // Мед. совет. 2023. Т. 17, № 8. С. 196–208.

Поступила 20.12.2023 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.

References

1. Karpov IA, Gorbich YuL, Stoma IO, red. COVID-19: current insights, treatment and prevention options: posobie. Gomel, RB: GomGMU; 2023. 305 p. (In Russ.)
2. Pimanov SI, Dikareva EA. Gastroenterological manifestations of COVID-19: initial generalizations. Klin Razbor Obshchei Meditsine. 2020;1(1):6-13. (In Russ.). doi: 10.47407/kr2020.1.1.00001
3. Rutskaya IA, Pimanov SI. Echographic characterization of the colon in patients with pseudomembranous colitis in COVID-19. Вестн ВГМУ. 2021;20(6):56-66. (In Russ.)
4. Lewandowski K, Rosołowski M, Kaniewska M, Kucha P, Meler A, Wierzba 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
5. 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.2020201908
6. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. Ultraschall Med. 2017 Jun;38(3):e1-e15. doi: 10.1055/s-0042-115853
7. Lui K, Wilson MP, Low G. Abdominal imaging findings in patients with SARSCoV-2 infection: a scoping review. Abdom Radiol (NY). 2021 Mar;46(3):1249-55. doi: 10.1007/s00261-020-02739-5
8. Nemtsov LM. Pseudomembranous colitis as a multidisciplinary problem. Vestn VGMU. 2014;13(3):6-19. (In Russ.)
9. Wiener-Well Y, Kaloti S, Hadas-Halpern I, Munter G, Yinnon AM. Ultrasound diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct;34(10):1975-8. doi: 10.1007/s10096-015-2439-1
10. Pimanov SI. Ultrasound diagnostics in gastroenterology. Moscow, RF: Prakt meditsina; 2016. 415 p. (In Russ.)
11. Petruk MN, Neshitov SP. Pseudomembranous colitis. Khirurgiya Zhurn im NI Pirogova. 2009;(4):55-60. (In Russ.)
12. Alekseechkina OA, Dubrov EYa, Vladimirova ES, Pinchuk TP, Titova GP. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of pseudomembranous colitis in surgical patients. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2012;22(2):29-35. (In Russ.)
13. Ivashkin VT, Yushchuk ND, Maev IV, Lapina TL, Poluektova EA, Shifrin OS, i dr. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the diagnosis and treatment of Clostridiumdifficile-associated disease. Ros Zhurn Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii. 2016;26(5):56-65. (In Russ.)
14. On measures to reduce antibacterial resistance of microorganisms: prikaz M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 29 dek 2015 g, № 1301. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/000128_402913_1301.pdf. [Accessed 20th February 2024]. (In Russ.)
15. Pimanov SI, Dikareva EA. Noninvasive assessment of ulcerative colitis activity in the selection of treatment regimen. Med Sovet. 2023;17(8):196-208. (In Russ.)

Submitted 20.12.2023

Accepted 26.02.2024

Сведения об авторах:

И.А. Руцкая – врач кабинета ультразвуковой диагностики, Витебская областная клиническая инфекционная больница, e-mail: iporu@yandex.ru – Руцкая Ирина Александровна.

Information about authors:

I.A. Rutskaya – ultrasound diagnostics doctor, Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, e-mail: iporu@yandex.ru – Irina A. Rutskaya.

Клинический случай инфекционного эндокардита грибковой этиологии у реципиента почечного трансплантата

Д.И. Гавриленко¹, Е.В. Родина¹, Н.И. Корженевская¹, М.Ю. Жандаров¹,
Е.А. Свистунова¹, Е.М. Жандарова²

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

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №1. – С. 88-95.

Infective fungal endocarditis in a kidney transplant recipient: clinical case

D.I. Haurlyenka¹, E.V. Rodina¹, N.I. Korzhenevskaya¹, M.Yu. Zhandarov¹,
E.A. Svistunova¹, E.M. Zhandarova²

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

²Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(1):88-95.

Резюме.

Одним из наиболее распространенных грибов, вызывающих эндокардит, является вид рода *Candida*, выделяемый обычно из хирургически удаленных эмболов или резецированных клапанов. В статье представлено клиническое наблюдение эндокардита протезированного клапана у пациента с трансплантацией почки, принимающего иммуносупрессивные препараты. Эндокардит, вызванный *Candida albicans*, купировали азолом второго поколения – вориконазолом, который был назначен с учетом определения лекарственной чувствительности и резистентности. Задержка противогрибковой терапии чревата прогрессией заболевания и фатальным исходом. Поражение протезированного митрального клапана имело относительно положительную динамику, несмотря на эпизод эмболии. Трудностью ведения пациента являлась его коморбидность, развитие нежелательного явления в виде эозинофилии на фоне начальной эмпирической антибактериальной терапии.

Ключевые слова: *грибковый эндокардит, септическая эмболия, вегетации, лекарственная эозинофилия.*

Abstract.

The most common fungi which cause endocarditis are species of the genus *Candida*, usually isolated from surgically removed emboli or resected valves. In this article a case of prosthetic valve endocarditis in a renal transplant patient on immunosuppressive medications is presented. Endocarditis caused by *Candida albicans*, was managed with a second-generation azole – voriconazole, which was prescribed based on the drug sensitivity and resistance determined. Delay in antifungal therapy is fraught with disease progression and a fatal outcome. Prosthetic mitral valve damage had a relatively positive dynamics, despite an embolic episode. The difficulty in managing the patient was his comorbidity, the development of an adverse event in the form of eosinophilia against the background of the initial empirical antibacterial therapy.

Keywords: *fungal endocarditis, septic embolism, vegetations, drug-induced eosinophilia.*

Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) грибковой этиологии является редкой клинической ситуацией, но сопровождается более высокой смертностью в сравнении с бактериальным ИЭ у им-

мунокомпетентных пациентов [1]. В настоящее время доступно небольшое число публикаций о течении грибкового ИЭ у реципиентов почечного трансплантата.

Приводим клинический случай ИЭ у мужчины 63 лет. Пациенту в 2014 г. выполнена плано-

вая операция трансплантации почки по поводу хронической болезни почек 5 стадии, развившейся по причине хронического калькулезного пиелонефрита с исходом в нефросклероз. Сопутствующий диагноз: ИБС: постинфарктный (2014 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Аортокоронарное шунтирование (АКШ), маммарокоронарное шунтирование, пластика митрального клапана (МК) на опорном кольце, пластика трикуспидального клапана (ТК). Регургитация на аортальном клапане 1 степени, МК 2 степени, ТК 2 степени. Суправентрикулярная экстрасистолия. АВ-блокада 1 степени. Преходящая АВ-блокада 3 степени. Имплантация электрокардиостимулятора (13.07.2014). Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4. H2A (класс III по NYHA). Умеренная легочная гипертензия. Реконвалесцент COVID-19 ассоциированной пневмонии от 06.09.21 средней степени тяжести ДН 0. Пациент 04.02.2023 обратился в Центральную районную больницу по месту жительства с жалобами на выраженную слабость, лихорадку (до 39°C), потливость, изменение прозрачности мочи (мутная). Ухудшение состояния расценено как «Хроническая нефропатия почечного трансплантата. Хронический пиелонефрит, обострение». Во время госпитализации в Центральную районную больницу получал антибактериальную терапию (АБТ) (цефотаксим, фурамаг), дезинтоксикационную терапию по поводу основного заболевания. Выписан 15.02.2022 с клиническим улучшением. Спустя неделю указанные выше жалобы появились вновь, в связи с чем 28.02.2022 был госпитализирован в ГУ РНПЦ РМиЭЧ для дообследования и лечения инфекционных осложнений.

При поступлении – жалобы прежние. Общее состояние средней тяжести за счет интоксикационного синдрома. Сознание ясное. Положение активное. Тип телосложения – ближе к гиперстеническому. Статус питания удовлетворительный (индекс массы тела 30,1 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, теплые, гематомы в области венепункций. Температура тела=38,7°C. Над легкими перкуторно легочной звук, при аускультации дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в мин. Сатурация 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в мин. Пульс удовлетворительного наполнения и напряжения. На левом предплечье определяется артериовенозная фистула, при ау-

скультации – характерный систоло-диастолический шум. АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Диурез 1700 мл за сутки. Пастозность стоп, голеней.

Из анамнеза известно, что в сентябре-октябре 2021 г. перенес двустороннюю COVID-19-ассоциированную пневмонию. После указанного эпизода сохранялась фебрильная лихорадка в течение 2 месяцев. Постоянно получает иммуносупрессивную терапию: циклоспорин А 100 мг 1 таблетка утром, 1 таблетка – вечером, метилпреднизолон 4 мг утром. Кроме того: амлодипин 5 мг в сутки, небиволол 2,5 мг в сутки, молсидомин 2 мг 2 раза в сутки, розувастатин 10 мг в сутки, ацетилсалициловая кислота 75 мг 1 раз в сутки.

Результаты лабораторно-инструментального обследования

В первые часы после госпитализации пациенту была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ). Обнаружены изменения МК: состояние после пластики, на створках лоцируются подвижные «рыхлые» образования размером 23×8 мм и 18×10 мм, у основания задней створки лоцируется дополнительный поток шириной 3 мм при цветовой доплерографии. Заключение: кальциноз аортального клапана. Дилатация левого предсердия. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Состояние после пластики МК (2014 г.). Ускоренный поток на МК с регургитацией 2 степени. Вегетации на створках МК (рис. 1). Перфорация створки? (дренировавшийся абсцесс?). Состояние после пластики ТК (2014 г.). Регургитация на ТК 3 степени. Ускоренный поток на аортальном клапане с незначительной регургитацией. Умеренная легочная гипертензия (систолическое давление в легочной артерии – 44 мм рт.ст.). Нарушение локальной сократимости указанных сегментов. Нормальная глобальная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса Teichholz 62%, Simpson 60%). Слева в плевральной полости незначительное количество дополнительной жидкости.

Результаты некоторых параметров общего анализа крови в динамике представлены в таблице 1.

Наблюдались характерные лабораторные изменения: увеличение скорости оседания эритроцитов, незначительный лейкоцитоз, анемия легкой степени, положительная динамика маркеров бактериальной инфекции и сепсиса. По мере стабилизации воспалительного процесса умень-



Рисунок 1 – Эхокардиография от 1.03.2022 г. – апикальный доступ, двухкамерная позиция, вегетации размером 23x8 мм на задней створке митрального клапана

Таблица 1 – Динамика некоторых лабораторных показателей пациента при госпитализации

Параметры	28.02	2.03	7.03	9.03	10.03	19.03	28.03	3.04
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,5	5,44	4,41	4,03	4,6	3,6	4,39	4,31
Гемоглобин, г/л	152	151	131	112	126	101	119	120
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	12,0	11,6	10,9	10,5	9,7	8,1	7,8	10,0
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	7,42	7,55	6,27	5,73	8,02	3,1	3,02	3,99
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,98	1,82	1,47	1,77	1,3	0,7	2,09	2,7
Эозинофилы, $\times 10^9/л$	1,72	1,56	2,65	2,34	3,4	2,2	2,15	2,43
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	31	17	21	28	20	20	47	37
Креатинин, мкмоль/л (53-115)	230	279	168	149	173	154	152	126
С-реактивный белок, мг/л (0,0-5,0)	25,1	90,7	39,8	34,1	25,6	41,9	9,1	7,6
Прокальцитонин, нг/мл (<0,05)	0,36	0,42	0,05	<0,05	<0,05	-	<0,05	-

шалась уремия. Обращает на себя внимание незначительное повышение прокальцитонина. После разрешения эпизода септической эмболии (06.03.2022) уровень прокальцитонина снизился до нормального значения и впоследствии не изменялся.

Исследование крови на стерильность (01.03.2022): выделены *C. albicans*, чувствительные к флюконазолу, вориконазолу, каспофунгину, микафунгину, амфотерицину В, флуцитозину. Микробиологическое исследование мочи (01.03.2022): выделены *E. coli*, чувствительные к

пиперациллину + тазобактам, имипенему, амикацину, котримаксозолу, резистентные к цефотаксиму, цефепиму, амоксициллину+клавулановая кислота, гентамицину, левофлоксацину.

Исследование крови на антитела к цитомегаловирусу (01.03.2022): IgG количественно – 68 положительный, IgM – отрицательный. Исследование тройного нозофарингеального мазка методом ПЦР на обнаружение РНК SARS COVID-19 (09.03.2022): результат не обнаружен.

На электрокардиограмме (01.03.2022): синусовый ритм, ЧСС 92 удара в минуту. Электриче-

ская ось сердца отклонена влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. АВ-блокада 1 степени.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки признаки незначительного двустороннего гидроторакса.

Эзофагогастродуоденоскопия от 01.03.2022: эритематозная гастропатия. Дуоденопатия. Парапапиллярный дивертикул 12-перстной кишки. Дуодено-гастральный рефлюкс. Патологогистологическое исследование гастробиоптатов (02.03.2022): хронический слабовыраженный активный антральный гастрит со слабой атрофией, без метаплазии, с хроническим эрозированием, с фовеолярной гиперплазией, *Helicobacter pylori* – отрицательный.

УЗИ органов брюшной полости, почек и надпочечников, трансплантата, мочевого пузыря (02.03.2022): эхоскопические признаки увеличения размеров печени, диффузных изменений печени и поджелудочной железы, двустороннего нефросклероза, конкрементов и кист обеих почек, диффузных изменений предстательной железы, увеличения объема остаточной мочи.

Этиотропная терапия

В соответствии с критериями DUKE (2015 г.) [2], учитывая клинические данные, результаты лабораторных и инструментальных исследований пациенту выставлен диагноз: поздний протезный инфекционный эндокардит с поражением МК (вегетации), подострое течение, активная фаза. В первые часы после госпитализации была начата эмпирическая АБТ: имицинем 0,5 г 2 раза в сутки, ванкомицин 0,5 г 2 раза в сутки, которая после получения на 3-й день результатов микробиологического исследования крови (*C. albicans* чувствительные к флуконазолу, вориконазолу, каспифунгину, амфотерицину В) была дополнена вориконазолом 0,2 г 2 раза в сутки. Интересной особенностью в приведенном случае является динамика изменений абсолютного числа эозинофилов крови на фоне применения имицинема и ванкомицина (табл. 1). Эозинофилия как нежелательная реакция со стороны системы крови указана в инструкции по медицинскому применению и для ванкомицина, и для имицинема. Одной из тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией, проявлениями на коже и системными симптомами является DRESS-синдром [3]. Учитывая отсутствие роста

при бактериологическом исследовании значимой грамположительной флоры, увеличение в динамике числа эозинофилов крови ванкомицин как потенциальный индуктор реакции гиперчувствительности впоследствии был отменен. Пациент 01.03.2022 и 04.03.2022 консультирован кардиохирургом. Рекомендовано продолжить курс АБТ и противогрибковой терапии, повторная консультация при необходимости. 11.03.2022 произведена смена имицинема на меропенем в дозе 1,0 г 3 раза в сутки.

Динамика состояния пациента

06.03.2022 утром у пациента внезапно появилась острая интенсивная боль в правой нижней конечности на всем протяжении, «онемение» кожи бедра, голени. При локальном осмотре: кожный покров правой ноги бледной окраски, холодный на ощупь (в сравнении с левой ногой), пульсация на подколенной артерии, артерии тыла стопы справа четко не определяется, пульсация на бедренной артерии снижена в сравнении с левой стороной. Назначено: консультация хирурга *cito*, УЗИ артерий нижних конечностей *cito*. Заключение по результатам УЗИ артерий нижних конечностей: эхоскопические признаки тромбоза общей бедренной артерии, поверхностной бедренной артерии и подколенной артерии справа, атеросклероза артерий нижних конечностей. После осмотра сосудистого хирурга пациент взят в операционную для выполнения тромбэмболектомии из бедренной артерии справа. В ходе операции из поверхностной бедренной артерии и глубокой артерии бедра удалены светло-серые тромбоземболы и темно-вишневые рыхлые тромбы (рис. 2), восстановлен кровоток по указанным артериям.

В этот же день пациенту выполнена повторная ЭхоКГ для оценки состояния вегетаций, учитывая эпизод эмболии. Обнаружено уменьшение количества и размеров вегетаций в сравнении с 01.03.2022 – у основания задней створки лоцируется подвижное образование размером 13×6 мм (рис. 3).

Патологогистологическое исследование тромбоземболов (06.03.2022): в материале тромботические массы с лейкоцитарной инфильтрацией и наличием скоплений грибов (псевдомицелий) типа *Candida* (рис. 4).

Чреспищеводная ЭхоКГ (15.03.2022): митральный клапан: состояние после пластики.



Рисунок 2 – Тромбоэмболы, извлеченные из бедренных артерий

По заднему контуру кольца лоцируются множественные образования, размер большего – 16х6 мм с флотирующим краем (вегетации, недренированный абсцесс?). Регургитация на МК двумя потоками 1 степени, определяется асимметричный поток в плоскости кольца МК 1-2 степени.

22.03.2022 повторно консультирован кардиохирургом: учитывая отсутствие значимого нарушения функции МК, положительное течение вос-

палительного процесса (положительная динамика маркеров воспаления, отрицательные результаты повторного микробиологического исследования крови) на фоне проводимой антиинфекционной терапии, высокий риск инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии после трансплантации почки, хирургическое лечение инфекционного эндокардита МК на момент консультации не показано. Даны рекомендации по продолжению АБТ и противогрибковой терапии, лабораторному и инструментальному мониторингу. Продолжалась терапия: меропенем 1,0 г 3 раза в сутки и вориконазол 0,2 г 2 раза в сутки. Состояние пациента сохранялось стабильным. Но 02.04.2022 утром пациент пожаловался на нарушение речи. Был осмотрен неврологом. Учитывая появление легкой моторной дисфазии, а также наличие эмболического эпизода в течение госпитализации был заподозрен кардиоэмболический инфаркт головного мозга. При визуализации головного мозга (компьютерная томография и мультиспиральная компьютерная томография головного мозга от 02.04.2022 и 04.04.2022) очаговых изменений и объёмных образований головного мозга не обнаружено. Установлен диагноз: транзиторная ишемическая атака (ТИА) в левом каротидном бассейне. Состояние после атаки с рассеянной микросиптоматикой, моторной дисфазией,



Рисунок 3 – Эхокардиография от 6.03.2022 г. – апикальный доступ, двухкамерная позиция, вегетации размером 13х6 мм на задней створке митрального клапана

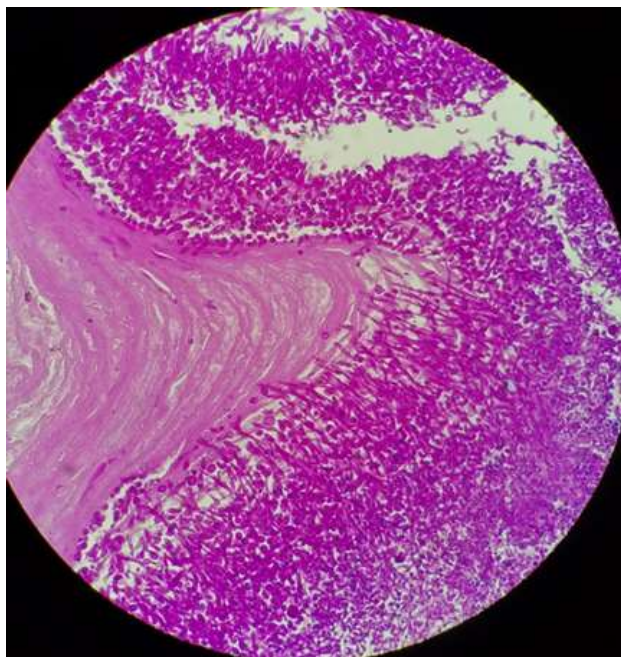


Рисунок 4 – Скопления грибов (псевдомицелий) типа *Candida* в материале тромбоемболов, извлеченных из бедренных артерий (ШИК-реакция, оригинальное увеличение x600)

церебрастеническим синдромом. На фоне проводимой нейропротективной терапии наблюдалась положительная динамика неврологического статуса – уменьшение дисфазии. Для дальнейшего лечения пациент был переведен в профильное отделение неврологического стационара.

На момент перевода (07.04.2022 г.) у пациента сохранялись жалобы на умеренную одышку при ходьбе, общую слабость. Объективный статус: состояние средней тяжести, обусловлено перенесенным эпизодом ТИА. Кожа бледно-розовая, сухая, теплая. Температура тела=36,6°C. Аускультативно в легких выявляется везикулярное дыхание. ЧДД 17 в 1 мин. Сатурация 96%. Тоны сердца приглушены, ритмичные, появился мягкий систолический шум в 1 точке аускультации. ЧСС 72 в мин. АД 145/85 мм рт. ст. При аускультации фистулы систоло-диастолический шум. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления без особенностей. Диурез 1900 мл за сутки. Пастозность стоп, голеней.

Диагноз основной:

ТИА в левом каротидном бассейне от 02.04.2022 состояние после атаки, с рассеянной микросимптоматикой, элементами моторной дисфазии, церебростеническим синдромом.

Поздний протезный инфекционный эндокар-

дит с поражением МК (вегетации, парааннулярная фистула), подострое течение с экстракардиальными осложнениями, активная фаза.

ИБС: постинфарктный (2014 г.) кардиосклероз. Пластика МК на опорном кольце, пластика ТК (2014 г.). Артериальная гипертензия 2 степени, риск 4.

Хронический калькулезный пиелонефрит нативных почек с исходом в нефросклероз. Мочекаменная болезнь (камни обеих почек). Хроническая болезнь почек 5 стадия Т. Почечный трансплантат от 05.12.2014. Хроническая нефропатия почечного трансплантата (скорость клубочковой фильтрации 47 мл/мин). Хронический пиелонефрит, ремиссия.

Диагноз сопутствующий:

Недостаточность МК 1 степени, недостаточность ТК 2 степени. АВ-блокада 1 степени. Преходящая АВ-блокада 3 степени. Н2А (класс III по NYHA). Тромбоэмболия бедренных артерий справа, состояние после тромболитомии 06.03.2022.

Заключение

Данный клинический случай подчеркивает важность микробиологической идентификации потенциального этиологического агента, так как традиционно эмпирическая стартовая терапия включает только антибактериальные препараты. Сложность ведения пациента заключалась в коморбидности, наличии нежелательной реакции в виде эозинофилии на стартовую эмпирическую АБТ, развитии эмболии крупных артерий. В то же время данный случай демонстрирует возможности трансторакальной ЭхоКГ, которая позволила не только выявить поражение митрального клапана, но и оценить динамику процесса (уменьшение размеров вегетации после эмболии).

В соответствии с критериями DUKE у пациента были: 1 большой критерий (визуализация вегетаций) и 4 малых критерия (предрасположенность + лихорадка + сосудистые феномены + микробиологические данные).

При микробиологической диагностике ИЭ следует учитывать высокий риск грибковой этиологии у пациентов после трансплантации органа, на фоне иммуносупрессивной терапии.

В представленном случае наблюдались характерные лабораторные изменения: увеличение скорости оседания эритроцитов, незначительный лейкоцитоз, анемия легкой степени, динамика

уровней С-реактивного белка и прокальцитонина.

Несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных данных о связи инфицирования SARS-CoV-2 и развития специфического поражения эндокарда, наличие в анамнезе пациента COVID-19-ассоциированной пневмонии следует рассматривать как отягчающий фактор. Локальные анализы случаев госпитализаций с 2017 по 2022 гг. демонстрируют увеличение числа случаев инфекционного эндокардита за счет пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 [4, 5].

Литература

1. Ioannou, P. Fungal endocarditis in transplant recipients: A systematic review / P. Ioannou, I. Papakitsou, D. P. Kofteridis // *Mycoses*. 2020 Sep. Vol. 63, N 9. P. 952–963.
2. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) / G. Habib [et al.] // *Eur. Heart J.* 2015 Nov. Vol. 36, N 44. P. 3075–3128.
3. Vancomycin-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome / S. Young [et al.] // *Intern. Med. J.* 2014 Jul. Vol. 44, N 7. P. 694–696.
4. Некоторые особенности инфекционного эндокардита в период пандемии COVID-19-инфекции / Е. В. Родина [и др.] // *Клин. инфектология и паразитология*. 2023. Т. 12, № 1. С. 33–41.
5. Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз / Е. О. Котова [и др.] // *Рос. кардиол. журн.* 2023. Т. 28, № 1. С. 5229.

*Поступила 31.01.2024 г.
Принята в печать 26.02.2024 г.*

References

1. Ioannou P, Papakitsou I, Kofteridis DP. Fungal endocarditis in transplant recipients: A systematic review. *Mycoses*. 2020 Sep;63(9):952-963. doi: 10.1111/myc.13132
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Zotti FD, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015 Nov;36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
3. Young S, Ojaimi S, Dunckley H, Douglas MW, Kok J, Fulcher DA, et al. Vancomycin-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Intern Med J.* 2014 Jul;44(7):694-6. doi: 10.1111/imj.12462
4. Rodina EV, Korzhenevskaya NI, Gavrilenko DI, Korzhenevskiy ZhE, Kadochkina NG. Some features of infective endocarditis during pandemic COVID-19 infection. *Klin Infektologiya Parazitologiya*. 2023;12(1):33-41. (In Russ.). doi: 10.34883/PI.2023.12.1.024
5. Kotova EO, Pisaryuk AS, Kobalava ZhD, Timofeeva YuA, Chipigina NS, Karaulova YuL, i dr. Infective endocarditis and COVID-19: analysis of the impact of SARS-CoV-2 infection on diagnosis, course, and prognosis. *Ros Kardiol Zhurn.* 2023;28(1):5229. (In Russ.). doi: 10.15829/1560-4071-2023-5229

*Submitted 31.01.2024
Accepted 26.02.2024*

Сведения об авторах:

Д.И. Гавриленко – к.м.н, зав. отделением функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>, e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com – Гавриленко Дмитрий Иванович;
Е.В. Родина – к.м.н, врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;
Н.И. Корженевская – врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;
М.Ю. Жандаров – врач-патологоанатом лаборатории клеточных технологий, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>;
Е.А. Свистунова – врач-нефролог отделения иммунопатологии и аллергологии, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека;
Е.М. Жандарова – ассистент кафедры внутренних болезней №1 с курсами эндокринологии и гематологии, Гомельский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-0587-6832>.

Information about authors:

D.I. Haurilenka – Candidate of Medical Sciences, head of the functional diagnostic department, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>, e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com –Dzmitry I. Haurilenka;

E.V. Rodina – Candidate of Medical Sciences, functional diagnostic doctor of the functional diagnostic department, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology;

N.I. Korzhenevskaya – functional diagnostic doctor of the functional diagnostic department, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology;

M.Yu. Zhandarov – pathologist of the laboratory of cell technologies, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, <https://orcid.org/0000-0002-3123-9263>;

E.A. Svistunova – nephrologist of the department of immunopathology and allergology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology;

E.M. Zhandarova – lecturer of the Chair of Internal Diseases No.1 with the courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-0587-6832>.

Зимняя образовательная школа «Организация научных исследований в иммунологии и бактериологии»



В ВГМУ с 5 по 9 февраля работала зимняя образовательная школа «Организация научных исследований в иммунологии и бактериологии» для студентов 3-6 курсов. В школе принимали участие студенты ветеринарной академии, Гомельского, Гродненского и Витебского медицинских университетов.

Целью мероприятия было обучение студентов выполнению научных исследований в области иммунологии и бактериологии. Участие в данном мероприятии позволило студентам получить необходимые навыки для планирования и выполнения собственных исследований, представления результатов.

В рамках школы студенты ВГАВМ, ГГМУ, ГрГМУ и ВГМУ ознакомились с общими вопросами выполнения научных исследований, возможностями для финансирования работ.

Участники узнали о научных разработках кафедр клинической микробиологии, клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК, челюстно-лицевой хирургии с курсом ФПК и ПК, анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, пропедевтики внутренних болезней, научно-образовательного центра «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований» и химико-фармацевтической лаборатории. Учёные университета поделились своим опытом, провели мастер-классы, продемонстрировали возможности для выполнения научных исследований. Гости ВГМУ познакомились с нашим университетом и Витебском.

Встреча с делегацией проблемной научно-исследовательской Лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»

9 февраля 2024 года в рамках сотрудничества между ВГМУ и ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации состоялась рабочая встреча делегации проблемной научно-исследовательской Лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации во главе с директором лаборатории, профессором, д.м.н. Алексеем Борсуковым с ректором ВГМУ Алексеем Чукановым, проректором по международным связям и организационно-правовой работе Денисом Лицем и начальником управления международных и межрегиональных связей Еленой Шарыхиной.

В ходе встречи были обсуждены возможности взаимнообмена обучения сотрудников университетов по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации, а также участия преподавателей и сотрудников в научно-практических конференциях, семинарах и других образовательных мероприятиях.

Сотрудничество с АО «Южно-Казахстанская медицинская академия»



22 января 2024 г. состоялась встреча проректора по международным связям и организационно-правовой работе ВГМУ Дениса Лица, с участием представителей управления международных и межрегиональных связей, а также фармацевтического факультета, с Гульнаррой Исхаковной Утегеновой, доктором PhD кафедры организации и управления фармацевтического факультета АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» (АО «ЮКМА»), и студентами указанного учебного заведения.

В соответствии с Меморандумом о сотрудничестве между АО «ЮКМА» и ВГМУ, в рамках программы академической мобильности с 12 по 25 января 2024 года студенты 3 курса фармацевтического факультета АО «ЮКМА» проходили на базе ВГМУ производственную практику «Организация фармацевтической деятельности».

На встрече студенты поделились впечатлениями, которые вызвали только положительные эмоции. В программе практики – посещения кафедр фармацевтического факультета ВГМУ, сети государственных аптек и ООО «Рубикон». В ходе встречи достигнуты договоренности об активизации научно-практической работы в области фармации между ВГМУ и АО «ЮКМА».

Лектор из Сеченовского университета в ВГМУ

На кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ с 31 января по 2 февраля прошел цикл лекций и мастер-классов по теме «Мукогингивальная хирургия. Менеджмент операционной раны», лектор – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии Института стоматологии имени Е.В. Боровского Сеченовского Университета (г. Москва) Романенко Н.В.

В течение трех дней Наталья Валерьевна делилась с сотрудниками кафедры, студентами, ординаторами ВГМУ информацией о современной лечебно-диагностической тактике стоматолога-хирурга при заболеваниях периодонта. Мастер-классы на биологических моделях позволили закрепить полученные теоретические знания на практике. В ходе занятий обсуждались проблемные профессиональные вопросы, разбирались клинические случаи. В завершение встречи были намечены дальнейшие пути сотрудничества в учебной, клинической и научной работе между кафедрами.

2 февраля состоялась встреча Романенко Н.В. с начальником управления международных и межрегиональных связей Еленой Шарыхиной и начальником отдела международных связей управления Анной Пчелинцевой. Представители ВГМУ поблагодарили Наталью Валерьевну за проведение лекций и мастер-классов, выразили надежду на продолжение плодотворного сотрудничества в будущем.

Визит представителей Самаркандского государственного медицинского университета в ВГМУ

В Витебский государственный медицинский университет состоялся визит представителей Самаркандского государственного медицинского университета.

Декан факультета совместного образования Абдурахманов Диёр Шукурулаевич и заведующий кафедрой хирургии, эндоскопии и анестезиологии-реаниматологии Курбанов Низом Азизович ознакомились с работой кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии. В ходе встречи представителей Самаркандского государственного медицинского университета с ректором ВГМУ Алексеем Чукановым обсуждены вопросы расширения двухстороннего сотрудничества, определены механизмы взаимодействия.

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 после 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 ICMJE).

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 пристатейные 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 26.02.2024 г. Формат 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс». Усл.печ.л. 11,63.

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.

