



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ИЗДАЕТСЯ С СЕНТЯБРЯ 1924 г.

УЧРЕДИТЕЛЬ МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

№ 7(928)/2024

Журнал награжден
Почетной Грамотой
Верховного
Совета БССР (1974)



Победитель
VIII Национального
конкурса
«Золотая Литера»
в номинации
«Лучшее
специализированное
отраслевое издание»
(2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь
для опубликования результатов диссертационных исследований
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

Главный редактор Алексей Александрович ЩЕРБИНСКИЙ

Редакционная коллегия:

В. В. РИМАШЕВСКИЙ (председатель редакционной коллегии)	С. А. КРАСНЫЙ
М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКСНЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Д. Е. ДАНИЛОВ	О. А. ПЕРЕСАДА
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	А. В. СЕМЕНОВ
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	В. Б. СМЫЧЕК
И. А. КАРПОВ	Н. Ф. СОРОКА
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
	А. В. ХОДЖАЕВ

Отв. секретарь
Е. М. БИЛЬДЮК

Редакционный совет:

Ю. Л. ГОРБИЧ	М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)
А. Г. СТАРОВОЙТОВ	С. П. РУБНИКОВИЧ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	И. О. СТОМА
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Н. ЧУКАНОВ
И. Г. ЖУК	И. А. ШАМАЛЬ
Л. Н. КЕДА	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЛОВСКИЙ	И. В. ЮРКЕВИЧ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924.

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH
OF THE REPUBLIC OF BELARUS
FOUNDATION

№ 7(928)/2024

Journal awarded
of the Diploma
of the Supreme Council
of The BSSR (1974)

Included in the list of the scientific editions
of the Republic of Belarus for publication
of medical and biological dissertation research results

The Journal is included
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)



Winner
of the VIII National
contest "Zolotaja Litera"
in the nomination
"The best specialized
publication"
(2012)

Editor-in-Chief Alexey Alexandrovich SHCHERBINSKY

Editorial board:

V. V. RYMASHEUSKI (Chairman
of the editorial board)
M. V. BUHLER (Germany)
I. V. VASILEVSKIY (Germany)
S. VEKSNER (USA)
I. D. VOLOTOVSKIY
A. V. VARABEI
G. L. GUREVICH
D. E. DANILOV
Y. G. DZEHTSIAROU
I. I. DEDOV (Russia)
L. DUBUSKE (USA)
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)
I. A. KARPOV
M. K. KEVRA (ГЕРМАНИЯ)
V. N. KOVALENKO (Ukraine)

S. A. KRASNY
A. I. KUBARKO
M. I. MIKHAYLOV (Russia)
D. A. MOROZOV (Russia)
T. V. MOKHORT
A. G. MROCHEK
E. L. NASONOV (Russia)
O. A. PERESADA
J. PFEIFER (Austria)
A. V. SEMENOV
E. I. SLOBOZHANINA
V. B. SMYCHOK
N. F. SOROKA
L. P. TITOV
A. G. CHUCHALIN (Russia)
A. V. KHAJAYEU

Executive Secretary
A. M. BILDZIUK

Editorial council:

Yu. L. GORBICH
A. G. STAROVOYTOV
M. L. VISHNEVETSKY
M. A. GERASIMENKO
I. G. ZHUK
L. N. KEDA
V. P. MIKHALOVSKIY

M. E. NICHITAYLO (Ukraine)
S. P. RUBNIKOVICH
I. O. STOMA
A. N. CHUKANOV
I. A. SHAMAL
V. D. SHILO
I. V. YURKEVICH

Клиническая медицина

Кротков К. О., Валентюкевич В. Н., Черный Д. В., Боярчик В. П., Якубцевич Р. Э., Копыцкий А. В. Изменение среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения при наличии полиморфизмов как потенциальных факторов гемодинамических нарушений.....4

Давидовский С. В. Социально-психологические особенности самоповреждающего и суицидального поведения.....13

Лекции и обзоры

Силивончик Н. Н., Жигальцова-Кучинская О. А. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, диагностика и методы лечения.....21

Коровкин В. С., Лаптева Е. А., Катибникова Е. И., Лаптев А. Н., Коваленко И. В., Ярома Ю. С., Харевич О. Н., Байгачева Л. А., Воробей А. В., Орлова И. В., Суркова Л. К., Дюсмикеева М. И. Гистиоцитоз легких.....29

Медицинская аккредитация

Развитие системы медицинской аккредитации в Республике Беларусь.....40

Обмен опытом

Карпуть И. А. Предикторы ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии рака молочной железы доxorубицином у пациентов из группы среднего и низкого риска согласно оценке HFA-ICOS.....44

Чистый А. А., Туромша В. И., Чистая-Дубейко Н. С., Бутько Н. И., Руммо О. О. Классификация, кодирование и паспортизация сосудистых аллографтов.....51

Кузьменкова А. В., Асирян Е. Г. Состояние мукозального иммунитета у пациентов детского возраста с хроническим стоматитом.....59

В помощь практикующему врачу

Остапенко Е. Н., Новикова Н. П., Бордаков В. Н. Диагностика травматических повреждений сердца и крупных сосудов на этапе скорой медицинской помощи.....66

Медицина Беларуси в лицах

Переверзев В. А., Семененя И. Н., Трушель Н. А. Петр Иосифович Лобко — гордость отечественной медицинской науки и высшей школы (к 95-летию со дня рождения).....77

Clinical medicine

Kratkou K. O., Valentyukevich V. N., Chyornyj D. V., Bajarchyk V. P., Yakubtsevich R. E., Kapuski A. V. Changes in mean arterial pressure and heart rate in patients with coronary heart disease during coronary bypass surgery under artificial circulation in the presence of polymorphisms as potential factors of hemodynamic disorders

Davidouski S. V. Socio-psychological features of self-harming and suicidal behavior

Lectures and reviews

Silivontchik N. N., Zhigaltsova-Kuchinskaya O. A. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic basis, diagnosis and treatment

Korovkin V. S., Lapteva E. A., Katibnikova E. I., Laptev A. N., Kovalenko I. V., Jaroma J. S., Kharevich O. N., Baigacheva I. A., Vorobey A. V., Orlova I. V., Surkova I. K., Dyusmikeeva M. I. Pulmonary histiocytosis

Medical accreditation

Development of the medical accreditation system in the Republic of Belarus

Exchange of experience

Karputs I. A. Predictors of early cardiotoxicity during breast cancer chemotherapy with doxorubicin in patients at average and low risk according to the HFA-ICOS assessment

Chysty A. A., Turomsha V. I., Chystaya-Dubeika N. S., Butsko M. I., Rummo O. O. Classification, coding and certification of vascular allografts

Kuzmiankova A. V., Asiryanyan E. G. The state of mucosal immunity in pediatric patients with chronic stomatitis

To help a practicing doctor

Ostapenko E. N., Novikova N. P., Bordakov V. N. Diagnosis of traumatic injuries of the heart and large vessels at the stage of emergency medical care

Belarusian medicine in person

Pereverzev V. A., Semeneniya I. N., Trushel N. A. Pyotr Iosifovich Lobko is the pride of national medical science and higher education (for the 95th anniversary of his birth)



¹К. О. КРОТКОВ, ¹В. Н. ВАЛЕНТЮКЕВИЧ, ¹Д. В. ЧЕРНЫЙ, ¹В. П. БОЯРЧИК,
²Р. Э. ЯКУБЦЕВИЧ, ²А. В. КОПЫЦКИЙ

ИЗМЕНЕНИЕ СРЕДНЕГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

¹Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможность коррекции гемодинамических нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца при выполнении коронарного шунтирования (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) с помощью экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (ЭАГМТ) при наличии полиморфизмов генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) как потенциальных факторов гемодинамических нарушений.

Материал и методы. Все пациенты были разделены на две группы. Группа 1 (60 пациентов) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК без применения ЭАГМТ. Группа 2 (63 пациента) включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК с применением ЭАГМТ. Оценивали показатели среднего артериального давления (СрАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Для каждого пациента индивидуально рассчитывали относительное изменение СрАД и ЧСС. Далее при помощи программного обеспечения Statistica 10 (Statsoft Inc., USA) проводили дескриптивный анализ полученных данных (Me [25 %; 75 %]). Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали непараметрический метод — U-критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test).

Всем пациентам обеих групп интраоперационно выполнен забор венозной крови из центрального венозного катетера. Далее методом полимеразной цепной реакции при помощи аппарата Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия) выполнено исследование генотипов полиморфизмов генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) с дальнейшей обработкой полученных результатов (хи-квадрат Пирсона, отношение шансов, информационный критерий Акаике, равновесие Харди — Вайнберга) с помощью онлайн-сервиса SNPStats.

Результаты. Относительное изменение СрАД в группе 2 составило 1,36 %, в группе 1 данный показатель составил –8,99 %. В обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение ЧСС. Относительное изменение ЧСС в группе 1 составило 16,55 %, в группе 2 — 20 %. Наличие генотипа C/C эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) может быть фактором коррекции изменений СрАД, ЧСС в интраоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК. Наличие генотипов T/C, T/T эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) может свидетельствовать о возможных трудноконтролируемых гемодинамических нарушениях при данных операциях. Корреляции между полиморфизмами генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и гемодинамическим статусом в интраоперационном периоде не найдено.

Заключение. Метод ЭАГМТ при наличии генотипа C/C эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) может быть применен при проведении КШ в условиях искусственного кровообращения для поддержания стабильности инвазивной гемодинамики и профилактики гипотензии.

Ключевые слова: экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия, ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, рецептор ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелин-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3 C786T).

Objective. To evaluate the possibility of correcting hemodynamic disturbances in patients with coronary heart disease during coronary artery bypass grafting under artificial circulation using extracorporeal autohemomagneto therapy in the presence of polymorphisms of the angiotensin-1 receptor (AGTR1 A1166C), endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn), endothelial oxide synthase genes nitrogen (NOS3 C786T) as potential factors of hemodynamic disorders.

Materials and methods. Initially, all patients were divided into two groups. Group 1 (60 patients) included standard anesthetic care for coronary artery bypass grafting under cardiopulmonary bypass without the use of extracorporeal

autohemomagnetic therapy (EAHMT). Group 2 (63 patients) included standard anesthesia for coronary artery bypass surgery under cardiopulmonary bypass with the use of EAHMT. Indicators of mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and relative data indicators were assessed. For each patient, the relative change in MAP and HR was calculated individually. Next, using Statistica 10 software (Statsoft Inc., USA), a descriptive analysis of the obtained data was carried out (Me [25 %; 75 %]). The significance of the results was assessed by the method of dependent characteristics using the nonparametric Wilcoxon test. When comparing independent groups with a non-normal distribution of values of one or two quantitative characteristics, a nonparametric method was used — the Mann — Whitney U test.

All patients of both groups underwent intraoperative venous blood sampling from a central venous catheter. Next, by polymerase chain reaction (PCR) using a Rotor apparatus Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Germany) carried out the study genotypes polymorphisms of the angiotensin-1 receptor genes (AGTR1 A1166C), endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn), endothelial nitric oxide synthase (NOS3 C786T), with further processing of the results obtained (Pearson Chi-square, odds ratio, Akaike information criterion, Hardy — Weinberg equilibrium) using the online service SNPStats.

Results. The relative change in mean arterial pressure in group 2 was 1.36 %, in group 1 this figure was –8.99 %. In group 1 and group 2 there was a statistically significant increase in heart rate. The relative change in heart rate in group 1 was 16.55 %, in group 2 this parameter was 20 %. The presence of the C/C genotype of endothelial nitric oxide synthase (NOS3 C786T) may be a factor in correcting changes in MAP and heart rate during the intraoperative period during coronary artery bypass grafting under artificial circulation. The presence of genotypes T/C, T/T of endothelial nitric oxide synthase (NOS3 C786T) may indicate possible difficult-to-control hemodynamic disturbances during these operations. No correlation was found between polymorphisms in the genes of the angiotensin-1 receptor (AGTR1 A1166C), endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn) and hemodynamic status in the intraoperative period.

Conclusion. The EAGMT method in the presence of the C/C genotype of endothelial nitric oxide synthase (NOS3 C786T) can be used when performing CABG under artificial circulation to maintain the stability of invasive hemodynamics and prevent hypotension.

Key words: extracorporeal autohemomagnetotherapy, coronary heart disease, coronary bypass surgery, angiotensin-1 receptor (AGTR1 A1166C), endothelin-1 (EDN1 Lys198Asn), endothelial nitric oxide synthase (NOS3 C786T).

HEALTHCARE. 2024; 7: 4—12

CHANGES IN MEAN ARTERIAL PRESSURE AND HEART RATE IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE DURING CORONARY BYPASS SURGERY UNDER ARTIFICIAL CIRCULATION IN THE PRESENCE OF POLYMORPHISMS AS POTENTIAL FACTORS OF HEMODYNAMIC DISORDERS

K. O. Kratkou, V. N. Valentyukevich, D. V. Chyornyj, V. P. Bajarchyk, R. E. Yakubtsevich, A. V. Kapyski

Одним из ключевых направлений в исследовании сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время является изучение генетической предрасположенности к данной группе заболеваний и их осложнениям. В отечественных и зарубежных источниках существуют различные данные о полиморфизмах генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) в роли генетических факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний. Существует взаимосвязь между отрицательными эффектами данных полиморфизмов на сердечно-сосудистую систему и популяциями населения различных стран мира. Существуют данные, что полиморфизм A1166C гена рецептора ангиотензина 1-го типа (AGTR1) способствует развитию атерогенеза и сердечно-сосудистых заболеваний у жителей республики Адыгеи (Российская Федерация) [1]. Генотипы AA, AC и CC полиморфизма A1166C гена AGTR1 играют важную роль в гипертрофии миокарда левого желудочка при наличии эссенциальной гипертензии у жителей Дагестана (Российская Федерация) [2]. Частота аллеля T в локусах

Lys198Asn у жителей Китая связана с развитием и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. При анализе отечественных источников авторами была найдена информация, что у пациентов кардиологического профиля с полиморфизмом Lys198Asn гена EDN1 получен высокий уровень ЭТ-1 у пациентов не только с хронической ИБС, но и у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и реваскуляризацию миокарда [4]. G. Tu и соавт. в своем исследовании доказали, что частота аллеля T в локусах Lys198Asn может быть связана с патогенезом ишемической болезни. T-вариант может способствовать раннему развитию данного заболевания за счет повышения экспрессии эндотелина-1 при стимуляции воспалительных цитокинов [3]. По данным иностранных литературных источников, наличие в генотипе полиморфизма 786T>C гена NOS3 является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, инфаркт миокарда) [5]. Но в отечественных и иностранных источниках отсутствуют данные о влиянии данных полиморфизмов на развитие гемодинамических нарушений в интраоперационном

периоде при реваскуляризации миокарда. Существует множество препаратов для коррекции гемодинамических нарушений (инотропы, вазопрессоры, антиаритмики). Однако эти группы лекарственных средств являются лишь методом медикаментозной коррекции. Но существуют и инструментальные методы коррекции интраоперационных нарушений. Одним из таких методов является экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия (ЭАГМТ). Ранее авторы исследовали влияние метода магнитотерапии на показатели инвазивной центральной гемодинамики [6].

Цель исследования — оценить влияние метода ЭАГМТ на среднее артериальное давление (СрАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также на относительное изменение данных параметров при наличии у пациентов полиморфизма гена рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T).

Материал и методы

Дизайн исследования соответствовал проспективному рандомизированному исследованию. Были изучены, относительное изменение СрАД у 123 пациентов с ИБС, находившихся на стационарном лечении в отделении анестезиологии и реанимации № 1 УЗ «Гродненский клинический кардиологический центр», которым проводили оперативное вмешательство по реваскуляризации миокарда (КШ в условиях ИК). Всех пациентов разделили на две группы. Группа 1 включала стандартное анестезиологическое пособие при КШ в условиях ИК без применения ЭАГМТ. Группа 2 включала стандартное анестезиологическое пособие при

КШ в условиях ИК с применением ЭАГМТ.

По возрасту, полу, весу, росту, показателю ИМТ пациенты были сопоставимы (табл. 1, 2). Стоит отметить, что при статистическом анализе сопоставимости исследуемых групп хи-квадрат (χ^2) Пирсона составил 0,1333863 при $p = 0,71495$; χ^2 Йетса составил 0,0133757 при $p = 0,90793$.

По структурному, функциональному состоянию левого желудочка, дооперационному, интраоперационному применению препаратов пациенты были сопоставимы.

Воздействие магнитного поля на кровь осуществляли с помощью аппарата НемоSPOK (ОДО «Магномед», Беларусь). Процедура ЭАГМТ была выполнена 63 пациентам по следующей методике: во время этапа ИК после введения первого кардиоплегического раствора в зазор излучателя индуктора аппарата магнитного воздействия помещали «артериальную красную» (магистраль сброса с артериального фильтра) линию магистральной экстракорпорального контура (в данном случае — контура ИК). На этапе циркуляции крови через артериальную линию аппарата ИК на 30 мин включали аппарат магнитной обработки крови (МОК) в рабочий режим с заранее заданными характеристиками магнитного поля (режим — Н8, Lev — 100 %). Кровь обрабатывалась в момент ее циркуляции по системе, объемная скорость составляла от 0,4 до 0,7 л/мин. В это время на индуктор аппарата МОК подавался пульсирующий ток с частотой 10 Гц. Каждый импульс характеризуется изменением тока по частоте от 60 до 200 Гц. Магнитная индукция, создаваемая аппаратом МОК между полюсами индуктора, составляла 140 ± 10 мТл.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	Группа 2 Me [25 %; 75 %]	p
Возраст, лет	64 [57,5; 68]	62 [59; 68]	+0,901343
Рост, см	171,82 [169; 176]	174 [168; 177]	+0,326297
Вес, кг	84 [73,5; 94]	80 [72; 93]	+0,596554
ИМТ, кг/м ²	28,39 [25,36; 31,03]	26,81 [24,21; 30,71]	+0,150006

Примечание: + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).

Т а б л и ц а 2

Половая принадлежность пациентов

Пол	Группа 1	Группа 2
Мужской	83,33 %	85,71 %
Женский	16,67 %	14,29 %

При помощи систем мониторинга Draeger Infinity Delta (Германия), Mindray Benevision (Китай) после катетеризации *a. radialis dextra/sinistra*, *v. jugularis interna dextra/sinistra* изучали показатели СрАД, ЧСС. Данные параметры инвазивной гемодинамики исследовали на двух этапах проведения оперативного вмешательства: через 10 мин после индукции в наркоз и через 10 мин после введения расчетной дозы протамина (0,8—1,0 мг протамин сульфата на каждые 100 ЕД (1 мг гепарина, средняя скорость введения протамин сульфата составляла 1000 мг/ч) [7].

Статистическую обработку полученного материала проводили с помощью лицензионной программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., USA). Медианами (Me) и интерквартильными размахами (значения 25-го и 75-го перцентилей) выражали величины, распределение которых было отличным от нормального. Для проверки нормальности численных данных использовали критерий Шапиро — Уилка. Значимость результатов оценивали методом зависимых признаков с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon test). При сравнении независимых групп с отличным от нормального распределением значений одного или двух количественных признаков использовали непараметрический метод — U-критерий Манна — Уитни. Для выявления ассоциации между полиморфизмом генов и категориальными показателями применяли онлайн-сервис SNPstats [8]. При помощи данного сервиса (методология работы описана в источнике [9]) для различных типов моделей (кодминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной) определяют: таблицы сопряженности категориальных распределений, отношения шансов (с 95 %-ми доверительными интервалами), значения p для гипотез об ненулевой разности остатков моделей и соответствующих нуль-моделей, информационные критерии (байесовский и Акаике). Онлайн-сервис SNPstats был использован для

проверки условия равновесия Харди — Вайнберга [8]. Критический уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$. Показатель СрАД в группах 1 и 2 вычисляли по формуле: $\text{СрАД} = \text{ДАД} + 1/3 (\text{САД} - \text{ДАД})$ (ДАД — диастолическое АД; САД — систолическое АД) [10]. Индивидуальное относительное изменение СрАД каждого пациента в группах 1 и 2 рассчитывали по формуле: $\text{СрАД} (\%) = (\text{СрАД через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{СрАД через 10 мин после индукции в наркоз}) / \text{СрАД через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100 \%$. Относительное изменение ЧСС вычисляли по формуле: $\text{ЧСС} (\%) = (\text{ЧСС через 10 мин после введения расчетной дозы протамин} - \text{ЧСС через 10 мин после индукции в наркоз}) / \text{ЧСС через 10 мин после индукции в наркоз} \times 100 \%$. При помощи программного обеспечения Statistica 10 проводили дескриптивный анализ полученных данных (Me [25 %; 75 %]).

Интраоперационно лицам, включенным в исследование, был выполнен молекулярно-генетический анализ распределения частот аллелей и генотипов генов: полиморфизм генов *AGTR1* A1166C (rs 5186), *EDN1* Lys198Asn (rs 5370), *NOS3* C786T (rs 2070744).

Экстракцию геномной ДНК проводили из образцов крови, набранных с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК из цельной крови методом магнитной сорбции (реагенты «М-сорб-кровь» производства ООО «Синтол», Российская Федерация), а также из плазмы периферической крови, набранной с использованием вакуумных систем с ЭДТА и комплекта реагентов для выделения ДНК/РНК из клинического материала (плазмы периферической крови) (реагенты «РИБО-преп» производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация).

Генотипирование олигонуклеотидных полиморфизмов SNP rs 5186 (замена аденина (A) на цитозин (C)) в позиции 1166 гена *AGTR1*, rs 5370 (Lys198Asn — замена гуанина (G)) на тимин (T)) в позиции 5665 гена *EDN1*, rs 2070744 (замена цитозина (C) на тимин (T)) в позиции 786 гена *NOS3* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени посредством термоциклирующей системы Rotor Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN, Германия) в соответствии с протоколом реакции

фирмы-производителя (ООО НПФ «Литех», Российская Федерация) к указанным полиморфизмам. Качественную и количественную оценку содержания ДНК в полученных препаратах проводили спектрофотометрически прибором SpectroStar Nano (BMG LABTECH, Германия) при длине волны 260 нм. Представленное исследование осуществляли с разрешения этической комиссии УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр».

Результаты и обсуждение

В группе 1 время длительности операции составило 310 мин, время ишемии миокарда — 64 мин, время длительности этапа ИК — 99 мин. В группе 2 время длительности операции составило 310 мин, время ишемии миокарда — 60,5 мин, время длительности этапа ИК — 93 мин (табл. 3).

Побочных реакций на введение протамина сульфата (гипотензия, анафилактическая реакция, вазоконстриция легочных сосудов) не наблюдалось. Оперативное вмешательство (КШ

в условиях ИК) проводили в полном объеме. В ближайшем послеоперационном периоде не наблюдалось осложнений в виде гипотензии (снижение СрАД менее 65 мм рт. ст.), тромботических осложнений, неврологического дефицита, признаков дыхательной недостаточности, кровотечений, за исключением 1 пациента группы 1, клинический случай которого ранее был опубликован авторами [11].

В обеих группах с целью основной коррекции гемодинамических нарушений применяли следующие методы коррекции: вазопрессорную (норадреналин) и инфузионную терапию. В группе 1 норадреналин потребовался 18 пациентам, после этапа ИК вазопрессорная поддержка потребовалась 24 пациентам. Стоит отметить, что в группе 1 инотропную поддержку применяли у 1 пациента после этапа ИК в виде инфузии добутамина со скоростью инфузии 7 мкг/кг/мин. В группе 2 вазопрессорная поддержка потребовалась 27 пациентам, после этапа ИК норадреналин потребовался 28 пациентам. В группе 2 инотропную поддержку не применяли (табл. 4).

Таблица 3

Характеристика этапа искусственного кровообращения

Показатель	Группа 1 Me [25 %; 75 %]	Группа 2 Me [25 %; 75%]	p
Время ишемии миокарда, мин	64 [50; 76]	60,5 [46; 76,4]	+0,541918
Время ИК, мин	99 [75; 114]	93 [79; 114]	+0,806106
Длительность операции, мин	310 [260; 345]	310 [280; 325,5]	+0,217304

Примечание: + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).

Таблица 4

Вазопрессорная и инотропная поддержка гемодинамики

Препарат	Этап исследования	Группа 1		Группа 2	
		Me [25 %; 75 %]	p	Me [25 %; 75 %]	p
Норадреналин, мкг/кг/мин	Через 10 мин после индукции в наркоз	0,05 [0,05; 0,05]	—	0,05 [0,05; 0,06]	+0,298569
	Через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	0,05 [0,05; 0,09]	0,964541*	0,05 [0,035; 0,075]	+0,707483 0,753153*
Интраоперационный баланс, мл	По окончании операции	1760 [1390; 2300]	—	2100 [1400; 2450]	+0,268749

Примечание: * — уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).

В группе 1 наблюдалось статистически значимое уменьшение СрАД, а также снижение среднего относительного изменения до $-8,99\%$. В группе 2 выявлено статистически значимое увеличение СрАД до $1,36\%$ по сравнению с группой 1. Стоит отметить, что на первом этапе исследования параметры инвазивного АД в группе 1 статистически значимо выше аналогичных параметров в группе 2 (табл. 5). Из 123 пациентов обеих групп у 69 ($56,1\%$) выявлено снижение среднего относительного изменения СрАД, у 54 ($43,9\%$) пациентов относительное изменение СрАД составило $\geq 0\%$. В группе 1 у 44 ($73,33\%$) пациентов относительное изменение СрАД $< 0\%$, у 16 ($26,67\%$) пациентов данный показатель составил $\geq 0\%$. В группе 2 у 25 ($39,68\%$) пациентов относительное изменение СрАД $< 0\%$, у 38 ($60,31\%$) пациентов данный показатель составил $\geq 0\%$.

В обеих группах наблюдалось статистически значимое увеличение ЧСС. Относительное изменение ЧСС в группе 1 составило $16,55\%$, в группе 2 — 20% . Однако статистической разницы между ЧСС и относительным изменением данного параметра на втором этапе исследования не выявлено (табл. 6). Из 123 пациентов обеих групп у 25 ($20,33\%$) выявлено снижение относительного изменения ЧСС, у 98 ($79,67\%$) — относительное изменение ЧСС $\geq 0\%$. В группе 1 у 12 (20%) пациентов относительное изменение ЧСС $< 0\%$, у 48 (80%) пациентов данный показатель составил $\geq 0\%$. В группе 2 у 13 ($20,63\%$) пациентов относительное изменение ЧСС $< 0\%$, у 50 ($79,37\%$) пациентов данный показатель составил $\geq 0\%$.

При анализе данных с помощью онлайн-сервиса SNPStats обработаны результаты

Таблица 5

Динамика изменения среднего артериального давления

Показатель	Этап исследования	Группа 1		Группа 2	
		Me [25 %; 75 %]	p	Me [25 %; 75 %]	p
СрАД, мм рт. ст.	Через 10 мин после индукции в наркоз	72,17 [67,67; 76,17]	—	69,67 [64,33; 73,00]	+0,007526
	Через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	65,83 [62,17; 71,17]	0,000002*	70,00 [63,33; 74,67]	0,837800* +0,014681
Относительное изменение СрАД, %	По окончании операции	-8,99 [16,24; 0,22]	—	1,36 [-10,43; 9,38]	+0,000399

Примечания. 1. * — уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).

2. Выделенное жирным шрифтом значение p — различие достоверно.

Таблица 6

Динамика изменения частоты сердечных сокращений

Показатель	Этап исследования	Группа 1		Группа 2	
		Me [25 %; 75 %]	p	Me [25 %; 75 %]	p
ЧСС, уд/мин	Через 10 мин после индукции в наркоз	67,5 [60; 73,50]	—	65 [60; 75]	+0,591214
	Через 10 мин после введения расчетной дозы протамина	78 [71; 84]	*0,000001	79 [70; 85]	*0,000003 +0,945741
Относительное изменение ЧСС, %	По окончании операции	16,55 [1,93; 29,32]	—	20 [2,78; 28,85]	+0,550078

Примечания. 1. * — уровень p по отношению к началу лечения (критерий Вилкоксона); + — уровень p по отношению к аналогичному этапу лечения в группе МОК (критерий Манна — Уитни).

2. Выделенное жирным шрифтом значение p — различие достоверно.

исследования полиморфизмов генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn), эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T). У 9 пациентов не обнаружено исследуемых полиморфизмов.

При анализе полиморфизма гена рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C) аллель А составила 68 %, аллель С — 32 % (табл. 7). Генотип А/А выявлен у 58 (51 %) пациентов, генотип А/С — у 38 (33 %), генотип С/С — у 18 (16 %) пациентов (табл. 8). Однако при анализе равновесия Харди — Вайнберга для выборки пациентов с выявленными генотипами полиморфизма данного гена было получено значение $\chi^2 = 0,011$, что свидетельствует о невыполнении условий данного равновесия. Исходя из этих данных, исследование о взаимосвязи данного полиморфизма со средним давлением, а также относительным изменением далее не проводили.

При анализе полиморфизма гена эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) аллель G составила 73 %, аллель T — 27 % (табл. 9). Генотип G/G выявлен у 66 (58 %) пациентов, генотип G/T — у 35 (31 %), генотип T/T — у 13 (11 %) пациентов (табл. 10). Также при анализе равновесия Харди — Вайнберга для выборки пациентов с выявленными генотипами полиморфизма данного гена было получено значение $\chi^2 = 0,029$, что свидетельствует о невыполнении условий данного равновесия. Исходя из этих данных, исследование о взаимосвязи данного полиморфизма со средним давлением, а также относительным изменением далее не проводили.

При анализе полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) аллель С составила 65 %, аллель T — 35 % (табл. 11). Генотип С/С выявлен у 46 (40 %) пациентов, генотип С/Т — у 56 (49 %), генотип T/T — у 12 (11 %) пациентов (табл. 12). При анализе равновесия Харди — Вайнберга для выборки пациентов с выявленными генотипами полиморфизма данного гена было получено значение $\chi^2 = 0,54$, что свидетельствует о невыполнении условий данного равновесия. Это значение позволяет выполнить дальнейший анализ данных и исследовать взаимосвязь между данным полиморфизмом и СрАД, относительным изменением данного показателя.

Таблица 7

Распределение аллелей полиморфизма гена рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C)

Аллель	Кол-во
А	154 (68 %)
С	74 (32%)

Таблица 8

Распределение генотипов гена рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C)

Генотип	Кол-во
А/А	58 (51 %)
А/С	38 (33 %)
С/С	18 (16 %)

Таблица 9

Распределение аллелей полиморфизма гена эндотелина-1 (EDN1 Lys 198 Asn)

Аллель	Кол-во
G	167 (73 %)
T	61 (27 %)

Таблица 10

Распределение генотипов полиморфизма гена эндотелина-1 (EDN1 Lys 198 Asn)

Генотип	Кол-во
G/G	66 (58 %)
G/T	35 (31 %)
T/T	13 (11%)

Таблица 11

Распределение аллелей полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T)

Аллель	Кол-во
С	148 (65 %)
T	80 (35 %)

Таблица 12

Распределение генотипов полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T)

Генотип	Кол-во
С/С	46 (40 %)
Т/С	56 (49 %)
Т/Т	12 (11 %)

В результате анализа полученных генотипов авторами выявлены четыре модели генов: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная. Наиболее достоверной оказалась доминантная модель. В данной модели из 46 (40 %) пациентов с генотипом С/С у 21 (32,3 %) пациента относительное изменение среднего давления составило < 0 %, у 25 (51 %) пациентов относительное изменение среднего давления составило ≥ 0 %. Из 68 (60 %) пациентов с выявленными генотипами Т/С — Т/Т относительное изменение среднего давления < 0 % выявлено у 44 (67,7%) пациентов, у 24 (49 %) пациентов относительное изменение среднего давления составило ≥ 0 %. Статистическая значимость р-value составила 0,044. Информационный критерий Акаике (АИК) составил 155,7 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях). Байесовский информационный критерий (БИК) составил 161,2 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях) (табл. 13).

В результате поиска взаимосвязи между исследуемыми полиморфизмами и ЧСС получены четыре модели генов: кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная. Наиболее достоверной оказалась доминантная модель. В данной модели из 46 (40 %)

пациентов с генотипом С/С у 5 (21,7 %) относительное изменение ЧСС составило < 0 %, у 41 (45 %) пациента относительное изменение ЧСС составило ≥ 0 %. Из 68 (60 %) пациентов с выявленными генотипами Т/С — Т/Т относительное изменение ЧСС < 0 % выявлено у 18 (78,3 %) пациентов, у 50 (55 %) пациентов относительное изменение ЧСС составило ≥ 0 %. Статистическая значимость р-value составила 0,036, АИК составил 114,2 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях), БИК составил 119,7 (данное значение наименьшее во всех исследуемых моделях) (табл. 14).

Таким образом, исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что метод аутомагнитотерапии может применяться в интраоперационном периоде при проведении КШ в условиях ИК как метод коррекции СрАД и ЧСС в дополнение к медикаментозной терапии (вазопрессорной и т. п.). Статистической взаимосвязи между полиморфизмами генов рецептора ангиотензина-1 (AGTR1 A1166C), эндотелина-1 (EDN1 Lys198Asn) и инвазивным СрАД, ЧСС, а также относительным изменением данных показателей не выявлено. Выявлена статистически значимая взаимосвязь между доминантной моделью гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T)

Таблица 13

Модели взаимосвязи между геном эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) и относительным изменением среднего артериального давления

Модель	Генотип	Относительное изменение среднего АД		Отношение шансов (95 % ДИ)	р-value	АИК	БИК
		< 0 %	≥ 0 %				
Кодоминантная	С/С	21 (32,3 %)	25 (51)	1,0	0,12	157,5	165,7
	Т/С	37 (56,9 %)	19 (38,8 %)	0,43 (0,19—0,96)			
	Т/Т	7 (10,8 %)	5 (10,2 %)	0,60 (0,17—2,17)			
Доминантная	С/С	21 (32,3 %)	25 (51 %)	1,0	0,044	155,7	161,2
	Т/С — Т/Т	44 (67,7 %)	24 (49 %)	0,46 (0,21—0,98)			
Рецессивная	С/С — Т/С	58 (89,2 %)	44 (89,8 %)	1,0	0,92	159,8	165,2
	Т/Т	7 (10,8 %)	5 (10,2 %)	0,94 (0,28—3,17)			
Сверхдоминантная	С/С — Т/Т	28 (43,1 %)	30 (61,2 %)	1,0	0,054	156,1	161,6
	Т/С	37 (56,9 %)	19 (38,8 %)	0,48 (0,23—1,02)			

Модели взаимосвязи между геном эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) и относительным изменением частоты сердечных сокращений

Модель	Генотип	Относительное изменение среднего АД		Отношение шансов (95% ДИ)	p-value	АИК	БИК
		< 0 %	≥ 0 %				
Кодоминантная	C/C	5 (21,7 %)	41 (45 %)	1,0	0,11	116,2	124,4
	T/C	15 (65,2 %)	41 (45 %)	0,33 (0,11—1,0)			
	T/T	3 (13 %)	9 (9,9 %)	0,37 (0,07—1,82)			
Доминантная	C/C	5 (21,7 %)	41 (45 %)	1,0	0,036	114,2	119,7
	T/C — T/T	18 (78,3 %)	50 (55 %)	0,34 (0,12—0,99)			
Рецессивная	C/C — T/C	20 (87 %)	82 (90,1 %)	1,0	0,67	118,5	123,9
	T/T	3 (13 %)	9 (9,9 %)	0,73 (0,18—2,95)			
Сверхдоминантная	C/C — T/T	8 (34,8 %)	50 (55 %)	1,0	0,082	115,6	121,1
	T/C	15 (65,2 %)	41 (45 %)	0,44 (0,17—1,13)			

и относительным изменением ЧСС, относительным изменением СрАД. Следовательно у пациентов с выявленным генотипом C/C эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T) вероятность коррекции гемодинамических нарушений в интраоперационном периоде выше чем при наличии генотипов T/C — T/T эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3 C786T), что может свидетельствовать о возможных трудноконтролируемых гемодинамических нарушениях при данных операциях.

Контактная информация:

Кротков Кирилл Олегович — врач — анестезиолог-реаниматолог. Гродненский областной клинический кардиологический центр. Ул. Болдина, 9, 230030, г. Гродно. Сл. тел. +375 29 843-02-45.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. О. К., В. Н. В., Д. В. Ч., В. П. Б., Р. Э. Я.
Сбор и обработка материала: К. О. К.
Статистическая обработка данных К. О. К., А. В. К.
Написание текста: К. О. К.
Редактирование: Р. Э. Я.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. A new approach to the diagnosis of preclinical cardiovascular disease in elite athletes of the Republic of Adygea / D. V. Muzhenya [et al.] // *Theory and Practice of Physical Culture*. — 2013. — Vol. 8. — P. 30—33.
2. Анализ полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероидной системы и связь с вазопрессорами при эссенциальной артериальной гипертензии с гипертрофией левого желудочка в дагестанской популяции / М. З. Саидов [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — № 10. — С. 76—84.

3. Association of +138I/D and Lys198Asn Polymorphisms in the Endothelin-1 Gene with Early Onset of Coronary Artery Disease among the Chinese Han Population / G. Tu [et al.] // *Med Sci Monit*. — 2020. — Vol. 26. — P. e921542.

4. Взаимосвязь эндотелина-1 и полиморфизма Lys198Asn гена эндотелина-1 с клиническими исходами у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа / Э. В. Давыдчик [и др.] // *Медицинские новости*. — 2019. — № 6 (297). — С. 56—60.

5. Безменова, И. Н. Полиморфизм-786 T>C (rs2070744) гена NOS3 как фактор риска в формировании гемодинамических нарушений жителей-северян / И. Н. Безменова, И. В. Аверьянова // *Сб. тезисов XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова*. — СПб., 2023. — С. 479—480.

6. Кротков, К. О. Применение метода экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии с целью коррекции гемодинамических нарушений в интраоперационном периоде при проведении коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения / К. О. Кротков, В. Н. Валентюкевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2024. — Т. 22, № 1. — С. 51—55.

7. Островский, Ю. П. Кардиохирургия : справочник / Ю. П. Островский, А. В. Валентюкевич, А. С. Жигалкович. — М. : *Мед. лит.*, 2014. — 512 с.

8. SNPStats: Your web tool for SNP analysis. — Mode of access: <https://www.snpstats.net/>. — Date of access: 05.02.2024.

9. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé [et al.] // *Bioinformatics*. — 2006. — Vol. 22, № 15. — P. 1928—1929.

10. DeMers, D. Physiology, Mean Arterial Pressure / D. DeMers, D. Wachs // *StatPearls. Treasure Island (FL)*. — StatPearls Publishing, 2023. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538226/>. — Date of access: 05.02.2024.

11. Кротков, К. О. Генетические предикторы нарушения параметров центральной гемодинамики в периоперационном периоде при кардиохирургических оперативных вмешательствах / К. О. Кротков, Р. Э. Якубевич // *Здравоохранение*. — 2024. — № 3. — С. 28—36.

Поступила 22.04.2024

Принята к печати 10.06.2024

С. В. ДАВИДОВСКИЙ

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ САМОПОВРЕЖДАЮЩЕГО И СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ

ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

В настоящее время принято разграничивать самоповреждающее и суицидальное поведение, однако исследования, посвященные данной тематике, единичны.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 252 человека, разделенных на три группы:

— 1-я группа (100 человек) — лица, совершившие суицидальные попытки с использованием различных способов самоповреждения;

— 2-я группа (72 человека) — лица, совершившие истинную суицидальную попытку с использованием высоклетальных способов самоповреждения;

— 3-я группа (группа сравнения, 80 человек) — лица, находящиеся на стационарном лечении с диагнозом «расстройство адаптации», не совершавшие суицидальных попыток.

Результаты. 1-я и 2-я группы значимо не различались между собой по распространенности психических расстройств. Наиболее явный уровень депрессии (25,2 балла) и мотивации к совершению суицида отмечался во 2-й группе. Наименее выражена депрессивная симптоматика в 1-й группе, небольшое проявление мотивации к совершению суицида отмечено в 3-й группе. По выраженности психосоциального стресса группы исследования значимо не различались. Замечено, что мужчины в возрасте 45—60 лет из 1-й и 2-й групп ($p \leq 0,001$ и $p = 0,030$ соответственно) чаще проживали одни ($p = 0,034$). Во 2-й группе по сравнению с 3-й группой доля лиц из неполной семьи существенно больше ($p \leq 0,05$). В 1-й и 2-й группах преобладали лица с флегматическим типом темперамента ($p \leq 0,001$), однако они значимо различались между собой по черте характера «застревание».

Выводы. 1-я и 2-я группы значительно различались между собой не только по способам самоповреждения, но и по выраженности мотивации к совершению суицида, депрессивной симптоматике и черте характера «застревание».

Ключевые слова: самоповреждающее поведение, истинное суицидальное поведение, застревание, флегматический тип темперамента, неполная семья.

Currently, it is customary to distinguish between self-harm and suicidal behavior, but studies devoted to this topic are rare.

Materials and methods. The study involved 252 people divided into three groups:

— first group (100 people) — persons who have committed suicide attempts using various methods of self-harm;

— second group (72 people) — persons who made a true suicide attempt using highly lethal methods of self-harm;

— third group (the comparison group, 80 people) — persons undergoing inpatient treatment with a diagnosis of «adjustment disorder», who have not made suicidal attempts.

Results. The first and the second groups did not differ significantly from each other in the prevalence of mental disorders. The most pronounced level of depression (25,2 points) and motivation to commit suicide was noted in the second group, the least pronounced depressive symptoms in the first group, the severity of motivation to commit suicide in the third group. The study groups did not differ significantly in the severity of psychosocial stress. It was noted that males aged 45—60 years from suicide risk groups (first group — $p \leq 0,001$; second group — $p = 0,030$) were significantly more likely to live alone ($p = 0,034$). In the second group, compared to the third group, the proportion of people raised in single-parent families is significantly higher ($p \leq 0,05$). In the first and the second groups, persons with a phlegmatic type of temperament predominated ($p \leq 0,001$), however, they significantly differed from each other in the character trait "stuck".

Conclusions. The first and the second groups differed significantly from each other not only in the methods of self-harm, but also in the severity of motivation to commit suicide, depressive symptoms and the character trait "stuck".

Key words: self-harmful behavior, true suicidal behavior, stuckness, phlegmatic type of temperament, single-parent family.

HEALTHCARE. 2024; 7: 13—20

SOCIO-PSYCHOLOGICAL FEATURES OF SELF-HARMING AND SUICIDAL BEHAVIOR

S. V. Davidouski

Несмотря на большое количество исследований, посвященных анализу социально-психологических факторов, ассоциированных с суицидальным поведением, исследования, посвященные дифференцировке самоповреждающего и суицидального поведения, носят единичный характер. Самоповреждающее поведение характеризуется нанесением самоповреждений,

которые совершаются с целью снижения психоэмоционального напряжения, и является одним из способов совладания с эмоциональным дистрессом. Истинное суицидальное поведение характеризуется последовательной реализацией обдуманного плана лишения себя жизни.

Одни из самых ранних попыток определить данный синдром были сделаны еще

в 1960-х гг. H. Graff и R. Mallin, но из-за попыток включить самоубийства в определения суицидального поведения они потерпели неудачу [1—3]. В 1984 г. J. Kahan и E. M. Pattison дифференцировали поведение, связанное с самоубийством, от самоубийства и предложили отдельное диагностическое расстройство — синдром преднамеренного самоповреждения [4]. Учитывая высокую распространенность самоповреждающего поведения среди клинических выборок и в общей популяции подростков, по рекомендации рабочей группы по расстройствам настроения самоповреждающее поведение включено в раздел 3 DSM-5 и отнесено к состояниям, рекомендованным для дальнейшего изучения [5—7].

В настоящее время установлено, что данные формы деструктивного поведения разграничиваются не только по форме проявления, но и по своим нейробиологическим коррелятам. При изучении данных форм самоповреждающего поведения в Республике Беларусь на протяжении 2016—2022 гг. выявлены определенные социально-психологические паттерны, позволяющие их разграничивать [8; 9].

Материал и методы

На основании мониторинга суицидальных попыток и суицидов в г. Минске за 10-летний период (2005—2014) были установлены демографические и поведенческие особенности (преобладающие способы нанесения себе повреждений или попыток нанести вред своему здоровью) лиц, склонных к самоповреждению и суицидальному поведению [10; 11]. Это позволило сформировать три группы респондентов:

— 1-я группа (100 человек: 50 женщин и 50 мужчин) — лица, совершившие самоповреждения различными способами;

— 2-я группа (72 человек: 54 мужчины и 18 женщин) — лица, использовавшие высоколетальные способы самоповреждения, которые могли привести к смерти при несвоевременном оказании им медицинской помощи;

— 3-я группа (группа сравнения, 80 человек: 59 мужчин и 21 женщина) — лица, находящиеся на стационарном лечении в психиатрическом отделении УЗ «10-я ГКБ», у которых было диагностировано расстройство адаптации (F43.2 по МКБ-10), но при этом суицидальных попыток и действий они не совершали. Данная

группа по своим демографическим характеристикам соответствовала 2-й группе.

Во всех группах преобладали лица с диагнозом F43: 1-я группа — 30 (30,0 %) человек, 2-я группа — 20 (27,8 %), 3-я группа — 72 (90 %). В 1-й и 2-й группах выделяли долю лиц с диагнозами F10.2 (23 (23 %) и 10 (13,9 %) человек соответственно) и F32 (8 (8 %) и 7 (9,7 %) человек соответственно), данные различия не значимы. В 3-й группе отсутствовали лица с диагнозом F10.1 и только у 1 человека была диагностирована зависимость от психоактивных веществ (F10.2) (табл. 1).

В процессе проведения исследования оценивали уровень перенесенного стресса по шкале Холмса — Рея, выраженность депрессивной симптоматики по шкале Монгмери — Асберга, выраженность мотивации к совершению суицида по 10-й аналоговой шкале [12—14]. Определяли индивидуальные и характерологические особенности с использованием личностного опросника Айзенка и опросника Леонгарда — Шмишека.

При анализе квазиколичественных переменных гипотеза о наличии статистической взаимосвязи между тремя исследуемыми группами проверялась по непараметрическому критерию Краскела — Уоллиса. При подтверждении гипотезы о наличии связи между тремя группами выполняли попарное сравнение распределений по U-критерию Манна — Уитни с поправкой Бонферрони на уровень значимости.

Результаты и обсуждение

При оценке выраженности стресса во всех группах установлено отсутствие значимых различий между группами, при этом показатель выраженности стресса в 3-й группе был значимо выше, чем в 1-й группе (табл. 2).

При учете гендерных различий значимой разницы не отмечали.

При оценке выраженности мотивации к совершению суицида установлено наличие различий между исследовательскими группами. Выраженность мотивации к совершению суицида установлено наличие различий между исследовательскими группами. Выраженность мотивации к совершению суицида является сильным дифференцирующим фактором. Различия в уровнях суицидальной мотивации являются существенными между всеми тремя группами (табл. 3).

Таблица 1

Распределение диагнозов в исследовательских группах

Диагноз	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
F06	1	1	4	5,5	0	0
F06, F10.2	0	0	2	2,7	0	0
F10.1	5	5	4	5,5	0	0
F10.2	23	23	10	13,9	0	0
F10.2, F15	1	1	0	0	0	0
F10.2, F43	0	0	1	1,4	0	0
F10.2, F60	1	1	0	0	0	0
F11	1	1	0	0	0	0
F19	2	2	1	1,4	0	0
F20	0	0	1	1,4	0	0
F20, F10.1	1	1	0	0	0	0
F22	0	0	1	1,4	0	0
F23	2	2	1	1,4	0	0
F25	2	2	0	0	0	0
F31	1	1	0	0	0	0
F31, F10.2	1	1	0	0	0	0
F32	8	8	7	9,7	0	0
F32, F10	1	1	0	0	0	0
F32, F10.2	1	1	0	0	0	0
F32, F43	0	0	0	0	1	1,25
F32, F62	0	0	1	1,4	0	0
F33	0	0	0	0	1	1,25
F33, F43	0	0	0	0	1	1,25
F41	3	3	0	0	0	0
F42	0	0	1	1,4	0	0
F43	30	30	20	27,8	72	90
F43, F06	1	1	0	0	0	0
F43, F10.1	5	5	7	9,7	0	0
F43, F10.2	4	4	6	8,3	1	1,25
F43, F41	0	0	0	0	1	1,25
F43, F51	0	0	0	0	1	1,25
F43, F53	0	0	1	1,4	0	0
F45, F10.1	1	1	0	0	0	0
F48	0	0	0	0	2	2,50
F53	0	0	1	1,4	0	0
F60	1	1	0	0	0	0
F60, F10.1	0	0	1	1,4	0	0
F60, F10.2	1	1	1	1,4	0	0
F61	3	3	0	0	0	0
F61, F10.1	0	0	1	1,4	0	0
Всего	100	100	72	100	80	100

При оценке выраженности депрессии выявлена статистически значимая разница между исследовательскими группами. Уровень депрессии в 1-й группе ниже, чем во 2-й и в 3-й группах (табл. 4).

При анализе семейного статуса установлена значительная разница между 1-й и 3-й группами (табл. 5).

Отмечено, что в 1-й и 2-й группах доля лиц, состоящих в официальном браке, меньше, а лиц, не состоящих в браке, больше по сравнению с 3-й группой. Статистическая значимая разница по семейному статусу между мужчинами и женщинами в группах исследования выявлена в категориях «Вдовец/вдова» и «Гражданский брак» ($\chi^2 = 0,003$).

При оценке условий проживания отмечали статистически значимые различия между группами суицидального риска и 3-й группой (табл. 6).

При оценке гендерных различий в 1-й группе можно выделить высокую долю мужчин, проживающих с родителями (38,0 %), во 2-й группе — проживающих в одиночестве (33,3 %).

Установлены значительные различия между 2-й (38,6 %) и 3-й (16,4 %) группами в категории «Неполная семья/сирота» (табл. 7).

При учете гендерных различий значимой разницы между группами исследований не выявлено, таким образом, независимо от пола наличие факта неполной семьи является фактором риска самоповреждающего и суицидального поведения.

Таблица 2

Выраженность стресса у пациентов

Выраженность перенесенного стресса по шкале Холмса — Рея, баллы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Менее 150	50,0 %	37,1 %	28,6 %
150—199	19,0 %	21,4 %	24,7 %
200—299	20,0 %	18,6 %	20,8 %
300 и более	11,0 %	22,9 %	26,0 %
Среднее значение показателя	167,1 ^b	204,0	233,9
95 % ДИ	(148,2—186,0)	(173,7—234,3)	(206,4—261,4)
p (χ^2)	0,067		

Примечание: ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Таблица 3

Выраженность мотивации к совершению суицида у пациентов

Суицидальная мотивация	1-я группа	2-я группа	3-я группа
До 8 баллов	85,0 % ^b	19,4 % ^{ac}	97,5 %
8 баллов и выше	15,0 % ^b	80,6 % ^{ac}	2,5 %
Среднее значение показателя	4,94 ^{bc}	8,43 ^{ac}	0,63 ^{ab}
95 % ДИ	(4,47—5,40)	(8,05—8,90)	(0,26—1,0)
p (Краскела — Уоллиса)	$\leq 0,001$		
p (χ^2)	$\leq 0,001$		
Коэффициент Крамера	0,729		

Примечания: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами; ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами; ^c — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Таблица 4

Выраженность депрессии у пациентов

Выраженность депрессии по шкале Монгмери — Асберга, баллы	1-я группа	2-я группа	3-я группа
0—15	44,0 % ^{bc}	15,3 %	19,7 %
16—25	41,0 %	34,7 %	46,1 %
26—30	12,0 %	25,0 %	23,7 %
Свыше 30	3,0 % ^c	25,0 %	10,5 %
Среднее значение	17,0 ^b	25,2 ^c	22,3
95 % ДИ	(15,5—18,5)	(23,3—27,0)	(20,6—23,9)
p (χ^2)	$\leq 0,001$		
Коэффициент Крамера	0,278		

Примечания: ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами; ^c — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 2-й группами.

Таблица 5

Семейный статус пациентов

Семейный статус	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Женат/замужем	32,0 % ^b	39,4 %	59,0 %
Холост/не замужем	36,0 % ^b	29,6 %	17,9 %
Гражданский брак	9,0 %	8,5 %	2,6 %
Разведен(а)	17,0 %	12,7 %	14,1 %
Вдовец/вдова	6,0 %	9,9 %	6,4 %
p (χ^2)	0,027		
Коэффициент Крамера	0,187		

Примечание: ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Таблица 6

Условия проживания пациентов

Условия проживания	1-я группа	2-я группа	3-я группа
С семьей	28,3 % ^b	35,2 % ^a	55,8 %
Один/одна	23,2 %	28,2 %	14,3 %
С партнером/сожителем	11,1 %	12,7 %	7,8 %
С ребенком/детьми	8,1 %	5,6 %	6,5 %
С родителями	27,3 %	15,5 %	15,6 %
С другими родственниками	2,0 %	2,8 %	—
p (χ^2)	0,034		
Коэффициент Крамера	0,199		

Примечания: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами; ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Таблица 7

Особенности воспитания пациентов

Особенности воспитания	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Полная семья	77,8 %	61,4 % ^a	83,6 %
Неполная семья/сирота	22,2 %	38,6 % ^a	16,4 %
p (χ^2)	0,006		
Коэффициент Крамера	0,204		

Примечание: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами.

При сравнении групп по уровню образования отмечено, что в 1-й и во 2-й группах преобладали лица со средним специальным или средним образованием (табл. 8).

Значимых и выраженных различий по уровню образования между мужчинами и женщинами отмечено не было.

В профессиональном статусе существенных различий между группами также не наблюдалось (табл. 9).

Во всех группах преобладали лица, имеющие работу. Однако отмечены значимые различия между группами по уровню дохода (табл. 10).

В 1-й и 2-й группах низкий доход (100—160 у. е. в месяц) встречался чаще, чем высокий доход (свыше 500 у. е.). Значимых различий по уровню дохода между мужчинами и женщинами не выявлено, общая тенденция в группах сохраняется.

При оценке типа темперамента установлены значимые различия между группами исследования (табл. 11).

Доля флегматиков в 1-й и 2-й группах выше, чем в 3-й группе, где более половины человек (58,6 %) составляли меланхолики. Вторыми по частоте встречаемости в 3-й группе были лица с холерическим типом

Таблица 8

Уровень образования пациентов

Образование	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Высшее	21,0 % ^b	21,1 % ^a	62,8 %
Среднее специальное	40,0 %	40,8 %	28,2 %
Среднее общее	33,0 % ^b	28,2 % ^a	6,4 %
Другое	6,0 %	9,9 %	2,6 %
$p (\chi^2)$	$\leq 0,001$		
Коэффициент Крамера	0,308		

Примечания: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами; ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Таблица 9

Профессиональный статус пациентов

Профессиональный статус	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Работает	55,6 %	67,1 %	69,6 %
Не работает	32,3 %	27,1 %	26,6 %
Учащийся, студент	1,0 %	—	2,5 %
Пенсионер	11,1 %	5,7 %	1,3 %
$p (\chi^2)$	0,091		

Таблица 10

Уровень дохода пациентов

Уровень дохода в месяц	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Нет	9,0 %	7,0 %	5,5 %
Менее 100 у. е.	14,0 %	7,0 %	13,7 %
100—160 у. е.	25,0 %	31,0 %	9,6 % ^{ab}
160—320 у. е.	33,0 %	25,4 %	19,2 %
320—500 у. е.	12,0 %	19,7 %	20,5 %
Свыше 500 у. е.	7,0 %	9,9 %	31,5 % ^{ab}
$p (\chi^2)$	$\leq 0,001$		
Коэффициент Крамера	0,267		

Примечания: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами; ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

темперамента, доля лиц с флегматическим типом темперамента была низкой (11,4 %). Полученные различия не зависели от половой принадлежности.

Проанализированы черты характера (табл. 12). Значимые различия установлены для четырех показателей: нейротизм, застревание, возбудимость и дистимность.

Таким образом, лица с самоповреждающим и суицидальным поведением, несмотря на значимые различия по выраженности мотивации к совершению суицида, депрессивной симптоматики и способам самоповреждения,

по выраженности психопатологических нарушений, значимо между собой не различались (см. табл. 1).

Отмечено, что среди пациентов, входящих в 1-ю и 2-ю группы, преобладали лица, которые проживали одни, с родителями, партнером или ребенком ($p = 0,034$) по сравнению с 3-й группой, где преобладали лица, проживающие с семьей (см. табл. 6). Однако при этом по семейному статусу 2-я и 3-я группы значимо не различались независимо от половой принадлежности. То есть оценка особенностей проживания, а не семейный статус является

более объективным фактором оценки особенностей проживания, также как и оценка наличия либо отсутствия работы не в полной мере отражает финансовое обеспечение индивида. Значимые различия между группами были получены по уровню дохода, а не по наличию либо отсутствию работы. Получены также существенные различия по условиям воспитания: в группах суицидального риска преобладали лица из неполных семей, что не учитывается в существующих опросниках и шкалах оценки суицидального риска. Таким образом, данное исследование позволило выявить факторы, являющиеся объективным отражением существующей социальной ситуации, в которой находится индивид, переживающий суицидальный кризис.

При оценке индивидуально-психологических черт характера в группах суицидального риска преобладали лица с флегматическим

и меланхолическим типами темперамента независимо от пола. В 3-й группе преобладали лица с меланхолическим и холерическим типами темперамента. При этом группы исследования значимо различались между собой по таким чертам характера, как дистимность, возбудимость, застревание и нейротизм. Однако 1-я и 2-я группы значимо различались между собой только по одной черте характера — застревание. Во 2-й группе превышала доля лиц, у которых данная черта характера имела тенденцию к акцентуации, что сочеталось с преобладанием в данной группе людей с флегматическим типом темперамента. Следовательно, для них в отличие от респондентов из 1-й группы характерно застревание на негативных эмоциях и переживаниях, что, по-видимому, приводит к развитию депрессивной симптоматики, на фоне которой формируются суицидальные мысли и тенденции.

Т а б л и ц а 11

Встречаемость различных типов темперамента у пациентов

Тип темперамента	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Меланхолик	42,0 %	41,8 %	58,6 %
Сангвиник	6,8 %	6,0 %	2,9 %
Флегматик	31,8 % ^b	37,3 % ^a	11,4 %
Холерик	19,3 %	14,9 %	27,1 %
$p (\chi^2)$	0,012		
Коэффициент Крамера	0,190		

П р и м е ч а н и я: ^a — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 2-й и 3-й группами; ^b — значимость различий на уровне $p \leq 0,05$ между 1-й и 3-й группами.

Т а б л и ц а 12

Значимость различий черт характера у пациентов

Черты характера	Достигнутая значимость, p			
	3-я группа — 1-я группа — 2-я группа	3-я группа — 1-я группа	3-я группа — 2-я группа	1-я группа — 2-я группа
Интроверсия — экстраверсия	0,331	—	—	—
Нейротизм	0,000	0,000	0,005	—
Демонстративность	0,401	—	—	—
Застревание	0,001	0,000	—	0,011
Педантичность	0,156	—	—	—
Возбудимость	0,004	—	0,000	—
Гипертимность	0,784	—	—	—
Дистимность	0,006	0,002	—	—
Тревожность	0,084	—	—	—
Экзальтированность	0,363	—	—	—
Эмотивность	0,564	—	—	—
Циклотимность	0,189	—	—	—

Выводы

1. В группах суицидального риска преобладали лица с диагнозами F43 (1-я группа — 30 (30,0 %) человек, 2-я группа — 20 (27,8 %)), F10.2 (1-я группа — 23 (23 %) человека, 2-я группа — 10 (13,9 %)) и F32 (1-я группа — 8 (8 %) человек, 2-я группа — 7 (9,7 %)), в отличие от 3-й группы, где лица с диагнозом F43 составили 90 % (72 человека).

2. Наиболее выраженный уровень депрессии отмечался во 2-й группе (25,2 балла), наименее выраженный — в 1-й группе (17 баллов), по выраженности психосоциального стресса группы исследования значимо не различались между собой.

3. Исследовательские группы значимо различались по выраженности мотивации к совершению суицида ($p \leq 0,001$) независимо от пола.

4. В группах суицидального риска (1-я и 2-я группы) преобладали лица, проживающие одни, с сожителем, ребенком или родителями.

5. Во 2-й группе по сравнению с 3-й группой большая доля лиц — из неполной семьи ($p \leq 0,05$). Отмечено, что лица, входящие в группы суицидального риска, уступали лицам из 3-й группы по уровню образования ($p \leq 0,001$), реже имели высшее образование, чаще — среднее.

6. Среди групп суицидального риска превалировали лица с уровнем дохода 100—160 у. е. в месяц, в 3-й группе — лица с доходом более 500 у. е. ($p \leq 0,001$).

7. В 1-й и 2-й группах преобладали лица с флегматическим типом темперамента ($p \leq 0,001$), но при этом значимо различались между собой по черте характера «застывание».

Контактная информация:

Давидовский Сергей Владимирович — к. м. н., доцент кафедры психиатрии и психотерапии.
Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет».
Ул. П. Бровки 3, к. 3, 220013, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 340-18-19.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Graff, H. *The syndrome of the wrist cutter* / H. Graff, R. Mallin // *Am. J. Psychiatry*. — 1967. — Vol. 124. — P. 74—80.

2. Pao, P. *The syndrome of delicate self cutting* / P. Pao // *Br. J. Med. Psychol.* — 1969. — Vol. 42. — P. 213—221.

3. *Wrist-cutting syndrome: the meaning of a gesture* / R. Rosenthal [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. — 1972. — Vol. 128. — P. 1363—1368.

4. Kahan, J. *Proposal for a distinctive diagnosis: the deliberate self-harm syndrome (DSH)* / J. Kahan, E. M. Pattison // *Suicide Life Threat. Behav.* — 1984. — Vol. 14. — P. 17—35.

5. Favazza, A. R. *Varieties of pathological self-mutilation* / A. R. Favazza, R. J. Rosenthal // *Behav. Neurol.* — 1990. — Vol. 3. — P. 77—85.

6. Wilkinson, P. *Non-suicidal self-injury* / P. Wilkinson, I. Goodyer // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. — 2011. — Vol. 20. — P. 103—108.

7. Shaffer, D. *Proposal to the DSM-V Childhood Disorder and Mood Disorder Work Groups to Include Non-Suicidal Self-Injury (NSSI) as a DSM-V disorder* / D. Shaffer, C. Jacobson. — Washington, DC : American Psychiatric Association, 2013. — P. 59—70.

8. Анализ социальных факторов и индивидуально-психологических особенностей лиц, совершивших парасуицид / С. В. Давидовский [и др.] // *Психиатрия, психотерапия и клин. психология*. — 2020. — Т. 11, № 3. — С. 531—545.

9. Клинико-психологические и социально-демографические особенности суицидального поведения населения Минска (Республика Беларусь) / С. В. Давидовский [и др.] // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. — 2020. — № 3. — С. 102—113.

10. Давидовский, С. В. Особенности суицидального поведения среди жителей г. Минска / С. В. Давидовский // *Здравоохранение*. — 2016. — № 3. — С. 72—77.

11. Давидовский, С. В. Суицидальное поведение жителей г. Минска согласно данным 9-летнего наблюдения (с 2005 по 2014 гг.) / С. В. Давидовский // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология : материалы конф., посвящ. 90-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии Бел. гос. мед. ун-та, Минск, 17 дек. 2015 г.* — Минск, 2015. — С. 26—30.

12. Holmes, T. H. *The social readjustment rating scale* / T. H. Holmes // *J. of Psychosom. Res.* — 1967. — Vol. 11, № 2. — P. 213—218.

13. Ассанович, М. Анализ психометрических свойств шкалы оценки депрессии Монтгомери — Асберге на основе модели Раша / М. Ассанович // *Актуальные проблемы психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии : сб. науч. тр.* — Саратов, 2017. — Вып. 15. — С. 60—65.

14. Давидовский, С. В. Оценка выраженности мотивации к совершению суицида как метод выявления лиц с истинным суицидальным поведением / С. В. Давидовский, Ю. В. Мещеряков // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. — 2022. — Т. 13, № 2. — С. 121—128.

Поступила 08.05.2024
Принята к печати 10.06.2024



¹Н. Н. СИЛИВОНЧИК, ²О. А. ЖИГАЛЬЦОВА-КУЧИНСКАЯ

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

¹ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) является недостаточно диагностируемым наследственным заболеванием, характеризующимся снижением уровня A1AT в сыворотке крови и повышенным риском развития заболеваний легких и печени в раннем возрасте. A1AT кодируется высокополиморфным геном SERPINA1. В большинстве случаев клинические проявления дефицита A1AT связаны с генотипом PiZZ, реже могут присутствовать дефицитные или нулевые аллели. Дефицит A1AT диагностируется путем комбинации исследования уровня A1AT в сыворотке крови, фенотипирования A1AT и/или генотипирования гена A1AT. При постановке точного диагноза пациенту будет настоятельно рекомендовано отказаться от курения, предложено наблюдение пульмонологом и гастроэнтерологом, неспецифическое и при возможности специфическое лечение.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин, дефицит альфа-1-антитрипсина, ZZ, хроническая обструктивная болезнь легких, неонатальная желтуха, гепатит, лечение, аугментационная терапия.

Alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency is an under-diagnosed hereditary disorder characterized by reduced serum levels of alpha1-antitrypsin (A1AT) and increased risk to develop lung and liver diseases at an early age. A1AT is encoded by the highly polymorphic SERPINA1 gene. In most cases the clinical manifestations of A1AT deficiency are associated with PiZZ genotype, less frequently, deficient or null alleles may be present. A1AT deficiency is diagnosed by a combination of serum A1AT levels, A1AT phenotyping and/or A1AT genotyping. An accurate diagnosis facilitates the physician's ability to actively intervene with measures such as smoking cessation and perhaps augmentation therapy.

Key words: alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antitrypsin deficiency, ZZ, chronic obstructive pulmonary disease, neonatal jaundice, hepatitis, therapy, augmentation therapy.

HEALTHCARE. 2024; 7: 21—28

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY: GENETIC BASIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

N. N. Silivontchik, O. A. Zhigaltsova-Kuchinskaya

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) — хроническое заболевание, сопряженное с/вызываемое аутосомно-рецессивным нарушением белкового метаболизма, протекающее в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного A1AT [1].

Несмотря на то что дефицит A1AT обычно называют редким заболеванием, оно является одним из наиболее распространенных аутосомно-генетических нарушений человека. Частота гомозиготного носительства мутаций структурного гена *SERPINA1*, отвечающего за продукцию A1AT, у европейцев составляет 1 : 2000 — 1 : 7000, гетерозиготного носительства — 1 : 10 (в Беларуси — 1 : 50) [2]. Широкие различия в частоте и тяжести заболеваний печени и легких среди людей с дефицитом A1AT сделали это заболевание одним из наиболее сложных для диагностики и лечения редких генетических заболеваний. Обнаружение дефицита A1AT может произойти при различных

обстоятельствах, но задержка в диагностике связана с худшей выживаемостью [3]. В последние годы диагностика дефицита A1AT заметно улучшилась в результате повышения осведомленности широкого круга специалистов, с появлением согласительных документов [4; 5]. Тем не менее скрининговые исследования показали, что менее 10 % больных ставят адекватный диагноз [6]. Хотя это улучшение по сравнению с более ранними исследованиями, в которых показатель составлял 5 %, тем не менее этот показатель остается неприемлемо низким [7]. В нашей стране определение концентрации A1AT в качестве диагностического теста при заболеваниях печени регламентируется клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.07.2017 № 54 и инструкцией по применению «Алгоритмы диагностики,

лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени», утвержденной 12.06.2013, рег. № 093-0612 (авт.: Н. Н. Силивончик, Н. Б. Гусина, Н. В. Румянцева и др.).

Строение, принцип функционирования и физиологическая роль А1АТ. А1АТ — низкомолекулярный белок, гликопротеин, молекулярная масса составляет 54 000—55 000 Д, состоит из 394 аминокислот с тремя определенным образом упакованными β -структурами и реактивным центром [8]. А1АТ относится к семейству серпинов — главных антипротеаз человеческой плазмы, обеспечивает 90 % всей антипротеазной активности плазмы. Главной его функцией является инактивация протеаз полиморфноядерных гранулоцитов (эластазы, протеиназы), трипсина, химотрипсина, катепсина G, тканевого калликреина, фактора Ха, плазмина, тромбина, высвобождающихся при воспалительных реакциях [1]. Обнаруживается в сыворотке крови, тканевых жидкостях. Составляет 80—90 % фракции α 1-глобулинов и 4 % всех сывороточных протеинов. Нормальная концентрация А1АТ в крови — 2,0—4,0 г/л [1]. Должный уровень А1АТ почти полностью обеспечивается печенью. С общим кровотоком А1АТ попадает в легкие и другие органы. Часть А1АТ синтезируется локально альвеолоцитами, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, интерстициальными клетками, в небольших количествах — клетками кишечного эпителия и паренхимы почек [1].

Встреча А1АТ с протеазой завершается связыванием ее активным центром А1АТ. При последующих конформационных изменениях А1АТ протеаза погружается вглубь молекулы и инактивируется [8]. Так эластаза оказывается в захлопывающейся «ловушке» ингибитора, и комплекс «протеаза — ингибитор» подвергается лизосомальной деградации.

В организме человека А1АТ выполняет защитную роль [1; 9; 10]. Является важным компонентом существующего в здоровом организме равновесия «протеолиз — антипротеолиз». При контакте нейтрофилов с чужеродными компонентами (микроорганизмами, поллютантами) активируются механизмы неспецифической защиты, сопровождающиеся выбросом из альвеолярных макрофагов и нейтрофилов протеаз, главным образом эластазы, призванных к разрушению чужеродных агентов. У здоровых людей воздействие протеаз на легочную

ткань кратковременно и не превышает 20 мс. Протективный и противовоспалительный эффект А1АТ заключается в предотвращении протеолитического повреждения ткани легких путем ингибирования нейтрофильной эластазы, а также в участии в других механизмах [10].

Генетические основы дефицита. За продукцию А1АТ отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый *SERPINA1* (serpin peptidase inhibitor, clade A), или *Pi* (proteinase inhibitor). Отличается выраженным полиморфизмом [1]. Генетический дефект представляет собой точечную мутацию, в результате могут нарушаться синтез, секреция и функциональная активность А1АТ. Упоминается не менее чем о 186 вариантах мутаций [4; 6; 11]. Наследование осуществляется аутосомно-рецессивно или кодоминантно [1].

Для дефектного А1АТ характерны неправильное его сворачивание, неэффективное прохождение секреторного пути с удержанием в ранних его частях, особенно в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) гепатоцитов [4; 6; 11]. Сворачивание А1АТ является необходимым условием для его высвобождения из ЭПР. Итогом снижения секреции А1АТ становится падение антипротеиназной активности с риском разрушения матрикса соединительной ткани и развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а накопленный А1АТ в клетках печени оказывает цитотоксическое действие на печень, приводящее к фиброзу, циррозу и/или гепатоцеллюлярному раку (ГЦР) у некоторых людей.

Различия электрофоретической подвижности вариантов А1АТ лежат в основе классификации фенотипов мутации; аллелям гена А1АТ присваивается буквенный код от А до Z [11].

Нормальный вариант аллелей А1АТ обозначается буквой М, нормальным генотипом является ММ, его наследование обеспечивает нормальный уровень А1АТ (20 мкмоль/л и выше), принимаемый за 100 % [11; 12]. Описано несколько субтипов аллеля М (M1V, M1A, M2, M3), продукты которых обладают нормальной функцией и представлены нормальной концентрацией А1АТ в крови [11; 13]. Именно от М-субтипов путем мутирования произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена *SERPINA1*.

Дефицитными аллелями гена *Pi* называют аллели, которые определяют низкие уровни

A1AT в сыворотке крови, наиболее частыми из которых являются варианты S и Z [11; 13]. Z-аллель рассматривается в качестве главного дефекта, обуславливающего дефицит A1AT: 95 % индивидуумов с тяжелым дефицитом A1AT гомозиготны по Z-аллелю, 5 % имеют другие редкие варианты [1]. У носителей Z-мутации от 80 до 90 % A1AT в местах синтеза образует полимеры. Это конформационное изменение приводит к гиперстабильной форме молекулы A1AT с потенциальным токсическим воздействием на печень. Небольшое количество A1AT, поступающего в кровоток, не способно ингибировать эластазу нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий риск развития эмфиземы легких. При генотипе ZZ A1AT в крови полностью отсутствует. S-аллель является причиной умеренного снижения A1AT. Носительство S-аллелей также сопряжено со спонтанной полимеризацией A1AT, но в меньшей степени, что обуславливает более высокую концентрацию фермента в крови, чем при Z-варианте дефицита. Патологическое действие S-аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с другими дефектными аллелями гена *Pi* (компаунд-гетерозиготы).

Нулевые аллели (*Pi*-null) вносят наибольший вклад в недостаточность A1AT. В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям ни одним из методов обнаружить A1AT не удается [14].

При остальных вариантах происходит снижение концентрации A1AT в той или иной степени. Некоторые генетические варианты при электрофорезе трактуются как P-фенотипические. Так, выделены аллели $P_{st\ albans}$, P_{yango} , $P_{budapest}$ не несущие пагубных влияний, а также есть «вредные» варианты: P_{lowell} , P_{duarte} [15].

Некоторые варианты гена *Pi* могут не являться причиной дефицита A1AT. К таким аллелям относятся M1, M2, G, X, C, D [16; 17].

Различные комбинации существующих аллелей определяют генотип конкретного человека. Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями аллелей *Pi*M, *Pi*S и *Pi*Z: *Pi*MM, *Pi*MS, *Pi*SS, *Pi*MZ, *Pi*SZ, *Pi*ZZ. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций, имеют промежуточный дефицит A1AT, такой уровень A1AT не обеспечивает должной защиты легочной ткани от стрессовых воздействий, но в то же время легкие гетерозиготных

носителей мутаций гена *Pi* являются более защищенными, чем у гомозигот, имеющих тяжелый дефицит A1AT. Носители генотипов *Pi*MZ и *Pi*MS могут иметь и нормальный уровень A1AT.

Данные литературы о концентрации A1AT в сыворотке крови при основных вариантах генотипов A1AT приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значения A1AT в крови при различных генотипах [18; 20]

Генотип	Концентрация в плазме		Концентрация в плазме, % от должной
	мкмоль/л	мг/дл	
MM	20—50	150—350	100
MZ	12—35	90—210	81
SS	15—33	100—140	93
MS	18—52	94—270	97
SZ	8—19	75—120	51
PZ	—	42—61	—
PS	—	55—77	—
PP	—	72	—
ZZ	2,5—7	20—45	16
Null-null	0	0	—

Клинические проявления. Носительство мутации может быть асимптомным или манифестировать патологией легких, печени; более редкими являются поражения кожи, сосудов, почек, поджелудочной железы, кишечника. Степень клинических проявлений генетических нарушений широко варьирует [14].

Патология бронхолегочной системы. Большинство легочной патологии, обусловленной дефицитом A1AT, связано с носительством наиболее распространенных Z- и S-аллелей [19]. Наиболее частое клиническое расстройство, ассоциированное с дефицитом A1AT, — ХОБЛ. Частота мутации гена *Pi* у больных ХОБЛ около 3 %; приведены данные других исследователей о большей частоте ассоциации [1; 21]. Эмфизема легких возникает из-за тяжелого дефицита A1AT при гомозиготном статусе ZZ [5]. Z-гетерозиготность (MZ или SZ) несет риск заболевания легких или печени только в сочетании с дополнительными факторами риска. Особенностью эмфиземы при дефиците A1AT является преимущественное поражение базальных отделов легких и панацинарный характер. Тропность базальных отделов объясняется большим кровотоком в этих отделах, соответственно, большим поступлением

Z-A1AT, большей концентрацией полимеров и более активным воспалительным процессом [17]. Развитию эмфиземы способствует курение, которому придается особое значение [22]. При воздействии табачного дыма происходит окислительная инактивация молекулы A1AT и утрата ее антиэластазной активности. Источником оксидантов в легких курильщика является табачный дым, а также продукция активированными макрофагами, которые в избытке присутствуют в нижних дыхательных путях курильщиков и бывших курильщиков. Некурящие подвергаются вдыханию окислителей из окружающей среды.

Сообщается о вероятной связи бронхоэктазов с низким уровнем A1AT при отсутствии эмфиземы и увеличении частоты встречаемости бронхиальной астмы [5; 23]. Вариабельность клинических проявлений ХОБЛ обусловлена сочетанным действием генетических факторов и факторов окружающей среды [5]. Респираторный синдром при дефиците A1AT может развиваться очень рано: на 3—4-м десятилетии жизни. В Минске описан случай недостаточности A1AT на фоне бронхолегочной дисплазии у мальчика в возрасте 5,5 года, выявленной при скрининговом обследовании [24].

Как констатирует GOLD, хотя A1AT встречается у малой части популяции, он иллюстрирует приводящее к ХОБЛ взаимодействие между генами и окружающей средой [25]. Типичные пациенты с дефицитом A1AT, как правило, проявляются в более молодом возрасте (младше 45 лет) с эмфиземой нижних долей и предполагают, что члены семьи могут быть идентифицированы. Сывороточная концентрация A1AT менее 15—20 % от нормы наводит на мысль о гомозиготном носительстве мутации гена *Pi* [1; 26].

Патология печени является вторым по частоте клиническим синдромом дефицита A1AT [5; 27]. Полимеризация A1AT с накоплением полимеров выделена как основное патологическое событие, происходящее в печени [12; 28; 29]. Считается, что повреждение печени является результатом цитотоксических последствий накопления мутантного Z-A1AT в гепатоцитах [29].

Z-A1AT клинически характеризуется широкой вариабельностью как проявлений, так и пенетрантности фенотипа. Является наиболее распространенным генетическим заболе-

ванием печени у детей и гораздо более частой, чем считалось ранее, причиной заболеваний печени у взрослых [9; 29]. У детей клиническое проявление — синдром неонатального гепатита с холестазом; в большинстве случаев происходит спонтанный клинический регресс в возрасте до 6 мес., но в 20—30 % случаев отмечается прогрессирование заболевания [28]. У части детей патология прогрессирует до печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. У взрослых отмечается широкий спектр заболеваний печени: хронический гепатит, цирроз, ГЦР. Пик манифестации хронического гепатита и цирроза приходится на 51—60 лет [13]. Цирроз у взрослых может развиваться и без предшествовавшего поражения в детском возрасте.

Обычно заболевание печени характеризуется медленно прогрессирующим фиброзом и относительно слабым воспалением. Фиброз печени обусловлен гомозиготным статусом ZZ, однако только у части людей наблюдается клинически значимое заболевание печени. Z-гетерозиготность (MZ или SZ) несет риск заболевания легких или печени только в сочетании с дополнительными факторами риска [5; 27]. Тяжелые заболевания печени развиваются только примерно у 10 % людей с дефицитом A1AT, что позволяет предположить, что другие генетические факторы и/или внешние факторы (ожирение, алкоголь) определяют исход заболевания. Так, лихорадка дополнительно индуцирует скорость полимеризации A1AT типа ZZ [30]. Несмотря на то что болезнь печени PiZZ до сих пор недостаточно диагностируется у взрослых, она все чаще распознается при «криптогенном циррозе», алкогольной болезни печени. Действительно, возможная связь с коморбидными состояниями породила теорию «второго удара», согласно которой дефицит A1AT может привести к более тяжелой патологии.

Исследователи отмечают, что заболевания легких и печени у взрослых редко сосуществуют у одного и того же человека.

Поражение других органов. Панникулит — нечастое проявление дефицита A1AT (1 случай на 1000 больных с дефицитом A1AT). Встречается при всех фенотипах. Воспалительное и некротизирующее поражение — результат протеолиза в коже с участием неидентифицированных иммунных факторов.

Имеются данные, подтверждающие связь дефицита А1АТ с фибромускулярной дисплазией артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, ревматоидным артритом, гломерулонефритом, хроническим панкреатитом, колитом [21].

Диагностика. Дефицит А1АТ устанавливается с помощью комбинации исследования уровня А1АТ в сыворотке крови, фенотипирования А1АТ и/или генотипирования А1АТ (чаще всего методом полимеразной цепной реакции) и/или секвенирования гена А1АТ [4]. Характерным лабораторным симптомом дефицита А1АТ считается низкий уровень α 1-глобулинов [31].

Измерение уровня А1АТ в сыворотке крови признано первым тестом, позволяющим выявить дефицит А1АТ [32]. Обсуждается оптимальная точка отсечения уровня А1АТ. По данным I. Ferrarotti и соавт. [33]: 1) если целью является выявление генотипов с повышенным риском развития эмфиземы, то пороговый уровень 1 г/л (чувствительность — 95,8 %, специфичность — 94,8 %) оказывается удовлетворительным; 2) однако если цель состоит в том, чтобы гарантировать обнаружение всех аллелей S или Z, тогда более подходящим является пороговый уровень 1,1 г/л (чувствительность — 73,4 %, специфичность — 88,5 %); 3) в других исследованиях использовали пороговое значение 1,13 г/л, поскольку ни один аллель Z (или S) не был обнаружен выше этого уровня (чувствительность — 100 %, специфичность — 78 %; для дефицита А1АТ чувствительность составляет 79 %, специфичность — 83 %, если это связано с мутациями S или Z), выше этого уровня наблюдается заметный рост количества ложноположительных результатов. По данным TSANZ, концентрации А1АТ ниже 1,1 г/л обычно определяют лиц по крайней мере с одним дефицитным аллелем, а уровни ниже 0,5 г/л — с генотипами AATD, PiZZ [2; 4].

Следующим этапом диагностики являются электрофорез в крахмальном геле, перекрестный антиген-антитело электрофорез, изофокусный в полиакриламидном геле, молекулярно-генетические исследования по выявлению мутаций гена *Pi* [16]. Согласно рекомендациям ATS и ERS, генетические исследования по выявлению мутаций гена *Pi* подразделяются на категории [11]:

1) диагностические — проводятся лицам со сниженным уровнем А1АТ или с характерными клиническими проявлениями или при имеющихся экзогенных факторах риска ХОБЛ, болезнях печени неясной этиологии у взрослых и детей, некротизирующем панникулите;

2) семейные;

3) скрининговые — на больших выборках новорожденных, курильщиков без бронхиальной обструкции, а также в странах с высоким уровнем распространения мутаций.

Инструкция по применению «Алгоритмы диагностики, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени» включает поэтапный алгоритм диагностики, лечения и мониторинга заболеваний печени, обусловленных дефицитом А1АТ. Согласно ей скринингу подлежат:

— пациенты с наличием патологических симптомов: заболевания печени неясной этиологии, необъяснимое повышение печеночных ферментов, гепатомегалия, хроническая HCV-инфекция, снижение фракции α 1-глобулинов на протеинограмме;

— пациенты без жалоб и симптомов заболевания (группа приоритета): родственники (сibsы) пациентов с гомо- или гетерозиготным носительством патологических аллелей *Pi*, пациенты, родственники которых имеют в анамнезе заболевания печени неясной этиологии, пациенты с желтухой новорожденных и/или повышением активности трансаминаз в анамнезе.

Тесты, которые предназначены для диагностики поражения печени, обусловленного дефицитом А1АТ, представлены в табл. 2 [2].

Совместно с сотрудниками Института генетики и цитологии НАН Беларуси выполнено исследование частоты дефицита А1АТ у пациентов с заболеваниями легких, печени, воспалительными заболеваниями кишечника, частоты различных мутаций гена *SERPINA1* [34; 35]. Результаты молекулярно-генетического исследования гена *SERPINA1* в группе пациентов с бронхиальной астмой представлены в табл. 3 [34].

Лечение. Специальных лекарств для лечения пациентов с дефицитом А1АТ не существует, но на ранних стадиях ХОБЛ и заболеваний печени возможно изменение образа жизни для снижения риска развития и прогрессирования. Неспецифическое лечение заболеваний проводится в соответствии с актуальными принципами. В терминальной стадии заболеваний

Таблица 2

Диагностические тесты для выявления поражения печени, обусловленного дефицитом А1АТ

Тесты	Характеристика
Скрининговые	Определение уровня А1АТ в сыворотке крови. Нормальные значения: — иммунотурбидиметрический метод — 0,9—2,0 г/л; — иммуноэлектрофорез, радиальная иммунодиффузия — 1,5—3,5 г/л; — нефелометрический метод — 1,2—3,5 г/л
Молекулярно-генетическое исследование	Определение Z- и S-аллелей гена <i>Pi</i> (гомо- и гетерозиготное состояние/носительство)
Биопсия печени	Выявление ШИК-положительных включений, устойчивых к воздействию диастазы

Таблица 3

Частоты M-генотипов и аллелей гена *SERPINA1* в группе пациентов с бронхиальной астмой, n = 70

Генотип	Частота, %
PiM1A/M1V	46,1
PiM1A/M2	23,1
PiM1A/M1A	23,1
PiM1V/M1V	7,7
Аллель	Частота, %
PiM1 (суммарно PiM1V + PiM1A):	88,5
— PiM1A (Arg ¹²⁵ Ala ²³⁷ Glu ⁴⁰⁰)	57,7
— PiM1V (Arg ¹²⁵ Val ²³⁷ Glu ⁴⁰⁰)	30,8
PiM2 (His ¹²⁵ Ala ²³⁷ Asp ⁴⁰⁰)	11,5
PiM3 (Arg ¹²⁵ Val ²³⁷ Asp ⁴⁰⁰)	0,0

легких и печени проводится трансплантация органов; после трансплантации печени реципиент приобретает донорский фенотип и рецидива заболевания печени не возникает [30].

Единственным методом лечения дефицита А1АТ является аугментационная терапия, которая заключается во введении экзогенного ингибитора протеазы в виде объединенных А1АТ из продуктов крови. Аугментационная терапия называется так, потому что она увеличивает концентрацию А1АТ в сыворотке крови выше предполагаемого защитного порога (11 мкмоль/л); была впервые одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 1987 г. для лечения эмфиземы, связанной с тяжелой формой дефицита А1АТ.

В базе данных PubMed на 25.02.2024 по поиску ключевых слов alpha-1-antitrypsin

deficiency, augmentation therapy содержалось 277 публикаций, из них 7 представляют результаты рандомизированных клинических исследований, 3 — метаанализов, 7 — систематических обзоров. В настоящее время в мире существует несколько различных коммерчески доступных лицензированных продуктов А1АТ на основе плазмы крови человека. Все препараты необходимо вводить внутривенно, обычно еженедельно. Известно, что инфузия А1АТ в дозе 60 мг/кг каждые 7 сут. может поддерживать общую концентрацию А1АТ в сыворотке выше 0,5 г/л в течение интервала между дозами. Неудобство еженедельных инфузий А1АТ на протяжении всей жизни привело к предположению, что расширенные схемы дозирования (каждые 14, 21 или 28 сут.) могут быть предпочтительными. Предварительные результаты показывают, что режимы дозирования А1АТ каждые 2 или 3 недели могут быть адекватными, но для увеличения интервала между дозами до 21 сут. требуется значительное увеличение дозы вводимого А1АТ, чтобы поддерживать общие концентрации А1АТ в сыворотке крови выше рекомендованного целевого значения.

Эффекты аугментационной терапии А1АТ связывают с заметным снижением частоты и тяжести легочных инфекций, замедлением темпов потери легочной ткани, улучшением качества жизни. Актуальные национальные рекомендации The Canadian Thoracic Society резервируют аугментационную терапию А1АТ для пациентов со следующими характеристиками:

концентрация А1АТ от 35 до 65 % прогнозируемых значений, прекращение курения, быстрое снижение ОФВ1, а также нуль-гомозиготы ввиду риска быстрого снижения функции легких по сравнению с PiZZ [9]. Руководство The Thoracic Society of Australia and New Zealand определяет аугментационную терапию А1АТ некурящим пациентам с дефицитом А1АТ [4].

Аугментационная терапия А1АТ направлена только на предотвращение прогрессирования заболевания легких, она не способствует восстановлению повреждений легких и не влияет на процессы в печени, так как механизмом повреждения печени является накопление дефектного А1АТ в гепатоцитах, а не дефицит антипротеаз [30].

Согласно данным литературы в ближайшем будущем появится несколько новых методов лечения дефицита А1АТ (например, ингаляционные А1АТ или синтетические пероральные ингибиторы эластазы) [27; 36]. Генная терапия с использованием рекомбинантных серпинов считается потенциально полезной; изучается метод внутримышечной инъекции гена А1АТ с использованием вектора рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV) [27; 37]. Разрабатываются инновационные стратегии на основе малых молекул и малых интерферирующих РНК (миРНК), которые в настоящее время проходят клинические испытания и направлены на снижение протеотоксичности и поддержание белкового гомеостаза в печени. Понимание того, как мутантные молекулы А1АТ накапливаются в гепатоцитах и вызывают повреждение клеток печени, с одной стороны, и достижения в рефолдинге (возвращение вторичной и третичной структур белка, которые были частично или полностью утрачены) и/или редукции молекулы — с другой, привели к разработке новой стратегии химиофилактики этого заболевания печени [27; 30; 38; 39]. Стратегия, ориентированная на печеночные эффекты аномального А1АТ, включает в себя препараты, которые усиливают внутриклеточную деградацию мутантного А1АТ. Такими препаратами оказались «Фазирсиран», «Карбамазепин», «Флуфеназин», «Пимозид» и др. Поскольку некоторые из них безопасно использованы для других показаний, ожидается, что стратегия может быть быстро перенесена в клинические испытания.

Контактная информация:

Силивончик Наталья Николаевна — д. м. н., профессор кафедры терапии.

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

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 135-45-70.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Сбор информации и обработка материала: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Написание статьи: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Редактирование текста: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting / World Health Organization // *Bull. World Health Organ.* — 1997. — Vol. 75, № 5. — P. 397—415.
2. Диагностика, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени (наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит α 1-антитрипсина) : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2012. — 47 с.
3. Alpha 1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview / R. T. Abboud [et al.] // *Appl. Clin. Genet.* — 2011. — № 4. — P. 55—65.
4. Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand / J. Dummer [et al.] // *Respirology.* — 2020. — № 25. — P. 321—335.
5. Alpha 1-antitrypsin deficiency: an updated review / J. F. Mornex [et al.] // *Presse Med.* — 2023. — Vol. 52, № 3. — P. 104170. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517655/>. — Date of access: 01.03.2024.
6. Silverman, E. Clinical practice. Alpha 1-antitrypsin deficiency / E. Silverman, R. Sandhaus // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 26. — P. 2749—2757.
7. Luisetti, M. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency / M. Luisetti, N. Seersholm // *Thorax.* — 2004. — Vol. 59, № 2. — P. 164—169.
8. Identification of a novel alpha 1-antitrypsin variant / C. de Seynes [et al.] // *Respir. Med. Case Rep.* — 2017. — Vol. 2. — P. 64—67.
9. Activation of endoplasmic reticulum-specific stress responses associate with the conformational disease Z α 1-antitrypsin deficiency / M. W. Lawless [et al.] // *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 5722—5726.
10. Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apo ptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis / R. W. Vandiver [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P. 661—670.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency / J. K. Stoller [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168, № 7. — P. 818—900.
12. Carrel, R. W. Alpha 1-antitrypsin deficiency — a model for conformational diseases / R. W. Carrel, D. A. Lomas // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 1. — P. 45—53.

13. Disease of the liver associated with alfa1-antitrypsin deficiency / D. Cuthbert [et al.] // *CMA*. — 1977. — Vol. 117, № 1. — P. 264—265.
14. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk / D. L. DeMeo [et al.] // *Thorax*. — 2004. — Vol. 59, № 3. — P. 259—264.
15. Molecular characterization of four alpha-1-antitrypsin variant alleles found in a Japanese population: a mutation hot spot at the codon for amino acid 362 / I. Yuasa [et al.] // *Leg. Med. (Tokyo)*. — 2001. — Vol. 3, № 4. — P. 213—219.
16. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа 1-антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк // *Пульмонология*. — 2003. — № 1. — P. 105—115.
17. Heteropolymerisation of S, I and Z α 1-antitrypsin and liver cirrhosis / R. Mahadeva [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 999—1006.
18. Аверьянов, А. В. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // *Пульмонология*. — 2007. — № 9. — P. 103—109.
19. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population / J. A. Bomhorst [et al.] // *J. Clin. Pathol.* — 2007. — Vol. 60. — P. 1124—1128.
20. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common, normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes / M. L. Brantly [et al.] // *Chest*. — 1991. — Vol. 100. — P. 703—708.
21. Alpha 1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk / P. Yang [et al.] // *Arch. Intern. Med.* // 2008. — Vol. 168. — P. 1097—1103.
22. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ) / H. A. Tanash [et al.] // *Thorax*. — 2008. — Vol. 63. — P. 1091—1095.
23. Piituainen, E. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha (1)-antitrypsin deficiency (PiZZ) / E. Piituainen, T. Sveger // *Thorax*. — 2002. — Vol. 57, № 8. — P. 705—708.
24. Случай недостаточности α 1-антитрипсина у мальчика 5 лет 11 месяцев / В. Ф. Жерносек [и др.] // *Медицинская панорама*. — 2006, № 85. — С. 48—51.
25. Global Strategy for the Diagnosis and Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Lung Disease. — 2014. — Mode of access: www.goldcopd.org. — Date of access: 01.03.2024.
26. McElvaney, N. G. Diagnosing α 1-antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm / N. G. McElvaney // *Eur. Respir. Rev.* — 2015. — Vol. 24, № 135. — P. 52—57.
27. Stolk, J. Alpha 1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management / J. Stolk, N. Seersholm, N. Kalsheker // *Int. J. COPD*. — 2006. — Vol. 1, № 2. — P. 151—160.
28. O'Reilly, L. P. α 1-antitrypsin deficiency and the hepatocytes — an elegans solution to drug discovery / L. P. O'Reilly [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* — 2014. — Vol. 47. — P. 109—112.
29. Perlmutter D. H. Liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury / D. H. Perlmutter // *J. Clin. Invest.* 2002. — Vol. 110, № 11. — P. 1579—1583.
30. Maurice, N. Novel treatment strategies for liver disease Due to alfa1-antitrypsin deficiency / N. Maurice, D. H. Perlmutter // *Clin. Transl. Sci.* — 2012. — Vol. 5. — P. 289—294.
31. Abboud, R. T. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society / R. T. Abboud, G. T. Ford, K. R. Chapman ; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society // *Can. Respir. J.* — 2001. — Vol. 8, № 2. — P. 81—88.
32. Wilson disease and alpha1-antitrypsin deficiency : a review of non-invasive diagnostic tests / O. Guillaud [et al.] // *Diagnostics*. — 2023. — Vol. 13. — P. 256.
33. Serum levels and genotype distribution of α 1-antitrypsin in the general population / I. Ferrarotti [et al.] // *Thorax*. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 669—674.
34. α 1-антитрипсин: функциональные особенности, генетический полиморфизм и эффекты недостаточности / О. А. Жигальцова [и др.] // *Лечебное дело*. — 2015. — № 2. — С. 73—80.
35. Альфа-1-антитрипсин при заболеваниях органов дыхания и желудочно-кишечного тракта: результаты пилотного исследования / О. А. Жигальцова [и др.] // *Медицина*. — 2015. — № 1. — С. 26—34.
36. Lopez-Campos, J. L. Implications of a change of paradigm in alpha1-antitrypsin deficiency augmentation therapy. From Biochemical to Clinical Efficacy / J. L. Lopez-Campos, L. C. Hernandez, C. C. Eraso // *J. Clin. Med.* — 2020. — Vol. 9, № 8. — P. 2526.
37. Safety of Intravenous administration of an AAV8 Vector Coding for an oxidation-resistant human α 1-antitrypsin for the treatment of α 1-antitrypsin deficiency / I. B. Rosenberg [et al.] // *Human Gene Ther.* — 2022. — Vol. 34, № 3—4. — P. 139—149.
38. Maas, C. Therapeutic SERPINs: Improving on Nature / C. Maas, S. de Maat // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 648349. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11320399/>. — Date of access: 01.03.2024.
39. Alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants / O. Senn [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 81—84.

Поступила 06.03.2024

Принята к печати 12.04.2024

¹В. С. КОРОВКИН, ¹Е. А. ЛАПТЕВА, ¹Е. И. КАТИБНИКОВА, ¹А. Н. ЛАПТЕВ, ¹И. В. КОВАЛЕНКО,
²Ю. С. ЯРОМА, ¹О. Н. ХАРЕВИЧ, ²Л. А. БАЙГАЧЕВА, ¹А. В. ВОРОБЕЙ, ³И. В. ОРЛОВА,
³Л. К. СУРКОВА, ³М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА

ГИСТИОЦИТОЗ ЛЕГКИХ

¹ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

²Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

³РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Приводятся современные данные литературы об истории открытия, распространенности, особенностях клинического и гистоморфологического проявления редкой патологии легких из гетерогенной группы заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранул с эозинофильной инфильтрацией — гистиоцитоза. Отмечены трудности дифференциальной диагностики и лечения данного заболевания. Представлено собственное наблюдение.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, диагностика, патогенез, патологическая анатомия.

Current literature data on the history of discovery, prevalence, features of the clinical and histomorphological manifestation of a rare lung pathology from a heterogeneous group of diseases characterized by the accumulation of Langerhans cells in various organs and tissues with the formation of granulomas with eosinophilic infiltration — histiocytosis are presented. Difficulties in differential diagnosis and treatment of this disease are noted. Own observation is presented.

Key words: Langerhans cell histiocytosis, diagnosis, pathogenesis, pathological anatomy.

HEALTHCARE. 2024; 7: 29—39

PULMONARY HISTIOCYTOSIS

V. S. Korovkin, E. A. Lapteva, E. I. Katibnikova, A. N. Laptev, I. V. Kovalenko, J. S. Jaroma, O. N. Kharevich, L. A. Baigacheva, A. V. Vorobey, I. V. Orlova, L. K. Surkova, M. I. Dyusmikeeva

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) — гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся накоплением клеток Лангерганса в различных органах и тканях с формированием гранул с эозинофильной инфильтрацией.

В 1867—1868 гг. Пауль Вильгельм Хайнрих Лангерганс (рис. 1), будучи студентом, в лаборатории Р. Вирхова в Берлинском патолого-анатомическом институте, изучая иннервацию кожного покрова и пользуясь новым по тем временам методом окраски образцов человеческой кожи хлоридом золота, впервые обнаружил разветвленные звездчатые тела, по внешнему виду, как полагал молодой ученый, имеющие сходство с нервными клетками. Они оставались загадкой на протяжении столетия, пока (уже в наше время) не были выяснены их иммунологическая функция и огромное значение: это был особый вид дендритных клеток, важнейшие элементы, представляющие лимфоцитам антигены и даже способные образовывать с последними в ходе иммунного ответа структуры, подобные нейросинапсам («иммуносинапсы»). Эти клетки Пауль описал в своей статье «О нервах человеческой кожи», опубликованной в 1868 г. в знаменитом, основанном Р. Вирховым и издаваемом поныне Virchow's Archive [1]. В настоящее время они



Рис. 1. Пауль Вильгельм Хайнрих Лангерганс (1847—1888)

называются клетками Лангерганса, могут быть обнаружены в различных тканях и помимо ключевой роли во взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета системы

мононуклеарных фагоцитов (антигенпрезентирующая клетка) нередко служат объектом злокачественной трансформации при опасных онкогематологических заболеваниях, так называемых лангергансоклеточных гистиоцитозах. Позже британский электронный микроскопист Майкл Стенли Клайв Бирбек (1925—2005) открыл в этих клетках особую, похожую на теннисную ракетку, гранулу, необходимую для их функций, а ее уникальный белок получил в честь Лангерганса имя «лангерин» [2]. Значительной работой П. Лангерганса также стало изучение им в 1867—1868 гг. клеточной структуры поджелудочной железы.

ГКЛ относится к гистиоцитарным болезням. Название болезни происходит от слова «гистиоцит». Гистиоциты (от греч. *histion* — ткань и *kytos* —местилище; здесь — «клетка») — блуждающие клетки в покое, полибласты, плазматоциты, клетки рыхлой соединительной ткани у позвоночных животных и человека. Резко контурированы, с базофильной цитоплазмой, в которой часто встречаются вакуоли и включения, форма клетки варьирует в связи с ее способностью к амебоидному движению. Гистиоциты выполняют защитную функцию, захватывая и переваривая различные посторонние частички (в том числе бактерии). При различного рода раздражениях, например при воспалительных реакциях, гистиоциты активизируются, превращаясь в типичные макрофаги. У зародышей гистиоциты развиваются из мезенхимы, во взрослом организме — из недифференцированных клеток рыхлой соединительной ткани, ретикулярной ткани и некоторых видов кровяных клеток — лимфоцитов и моноцитов [3]. Стало быть, гистиоцитоз — заболевание, при котором в органах и тканях по какой-то причине чрезмерно накапливаются гистиоциты. Термин «гистиоцитоз Лангерганса», как правило, используется чаще, чем устаревший термин «гистиоцитоз Х». Новое название подчеркивает условия гистогенеза, указывая на тип поврежденной клетки и удаляя неизвестность Х, ведь в настоящее время клеточный базис заболевания является установленным. Раньше считали, что эозинофильная гранулема локализуется исключительно в костях. Однако, когда были обнаружены изменения в других органах, не совсем тождественные по гистологической структуре эозинофильной гранулемы, они были описаны как гистиоцитарный ретикулоэндотелиоз.

Впервые гистиоцитарные инфильтраты были описаны А. Hand в США в 1893 г. [4] Локализованный вариант гистиоцитоза, характеризующийся образованием гранул из клеток Лангерганса в костях, был описан в 1913 г. молодым врачом, сотрудником кафедры патологической анатомии Казанского университета Н. И. Таратыновым (1887—1919) во фрагменте ткани, взятой у пациента с ушибом свода черепа, где через некоторое время после травмы сформировалось гранулематозное образование [5]. Предполагалось, что это туберкулез кости, но вместо классического туберкулезного бугорка Н. И. Таратынов увидел скопления мононуклеарных клеток (тканевых макрофагов или гистиоцитов) и эозинофилов, а также кристаллы Шарко — Лейдена, которые прежде обнаруживались в мокроте больных бронхиальной астмой. Морфологическая картина свидетельствовала о «существовании гранул, клинически и макроскопически совершенно сходных с туберкулезными, распознаваемых лишь микроскопически и состоящих почти исключительно из эозинофилов». Ученый высказал оправдавшуюся впоследствии гипотезу о том, что кристаллы Шарко — Лейдена представляют собой продукты эозинофильных лейкоцитов. В последующем Н. И. Таратынов изучал роль иммунной системы в регенерации мышц, но исследования прервали Первая мировая и Гражданская войны, в ходе Второй мировой войны он был убит [6]. Ранее неизвестное заболевание было названо болезнью Таратынова. В настоящее время это название в основном используется в русскоязычных источниках и имеет, скорее, историческое значение.

Аналогичные гистиоцитарные инфильтраты были описаны А. Schuller (Австрия) в 1915 г., Н. А. Cristian (США) в 1920 г., E. Letterer (Германия) в 1924 г. [7—9]

В 1933 г. эта патология получила названия «болезнь Хэнда — Шуллера — Крисчена» и «болезнь Абта — Леттерера — Сиве». В последующем описание эозинофильной костной гранулемы было сделано L. Lichtenstein, H. L. Jaffe в 1940 г. [10, 11] Все эти различные по тяжести и локализации очагов процессы, характеризующиеся разной степенью выраженности гистиоцитарной пролиферации, но отличающиеся друг от друга особенностями клинического течения и прогнозом, были определены

как формы одного и того же заболевания и названы гистиоцитозом X. Основой для объединения перечисленных болезней явилась общность клеточного состава гранулем, в которых обнаруживали клетки Лангерганса. Однако многие авторы считают такое объединение неправомерным.

Ответ на вопрос, что собой представляют гистиоциты, формирующие гранулемы, был дан в 1973 г. педиатром и морфологом К. Незелофом (Франция), который идентифицировал их как клетки Лангерганса (разновидность антигенпрезентирующих клеток, локализующихся в эпидермисе). В связи с этим с 1987 г. название «гистиоцитоз X» было заменено на «гистиоцитоз из клеток Лангерганса» (Langerhans cell histiocytosis, LCH).

По первой классификации гистиоцитозов, установленной рабочей группой Гистиоцитарного общества в 1987 г., их определяли как связанные с клетками Лангерганса, не связанные с этими клетками или злокачественные [12].

По обновленной классификации Гистиоцитарного общества и экспертов ВОЗ (1997) гистиоцитарные заболевания делятся на три группы: 1-я группа — лангергансоклеточный гистиоцитоз; 2-я группа — нелангергансоклеточный гистиоцитоз, гистиоцитоз из мононуклеарных фагоцитов (болезнь Эрджейма — Честера, болезнь Розаи — Дорфмана); 3-я группа — злокачественные гистиоцитарные заболевания. Причем 2-я группа подразделяется на: 2а — гистиоцитоз, поражающий клетки дермальной дендроцитной линии; 2б — гистиоцитоз, поражающий клетки, отличные от клеток Лангерганса и клеток дермальной дендроцитной линии [13].

Болезнь, в свою очередь, классифицируется по распространенности поражения и клиническим проявлениям. Поражение одного органа (кости, мозга или легкого) обычно наблюдается у молодых взрослых. Мультисистемное поражение с острым началом (болезнь Леттерера — Сиве) встречается преимущественно у детей и имеет относительно неблагоприятный прогноз [9]. Синдром Хэнда — Шуллера — Крисчена наблюдается у детей и подростков и также имеет полиорганное поражение, но более благоприятный прогноз.

Таким образом, легочный ГКЛ может развиваться либо как самостоятельное заболевание, либо как проявление мультисистемного

заболевания, при этом легочные симптомы обычно отходят на второй план.

У взрослых развивается преимущественно изолированный легочный ГКЛ, однако в 15 % случаев имеет место мультисистемное поражение [14]. Наиболее частыми внелегочными проявлениями ГКЛ являются кистозное поражение костей, поражения кожи и несахарный диабет, развивающийся в результате поражения задней доли гипофиза.

Статистические данные о встречаемости гистиоцитоза как в русскоязычной, так и в зарубежной литературе попадаются редко. Его сейчас модно называть орфанным заболеванием. В англо-русском словаре на 70 000 слов, составленном проф. В. К. Мюллером, английское слово orphan имеет только три значения: «сирота», «сиротский», «делать сиротой» [15]. Непонятно, почему эти заболевания называются «сиротские» и почему недостаточно определений «редкий», «очень редкий», наконец, «редчайший».

Первые случаи легочного гранулематоза описаны в разные годы: в 1947 г. А. Weinstein и соавт. [16], в 1948 г. D. D. Dickson [17], в 1949 г. G. O. Kruger и соавт. [18], в 1950 г. R. Dubau и P. Bourdet [19], в 1951 г. C. J. Farinacci и соавт. [20]

Ежегодно выявляют 3—5 случаев ГКЛ на 1 млн детей. У взрослых легочный ГКЛ встречается у 3—5 % пациентов с диффузными заболеваниями легких, чаще в возрасте 20—40 лет, преимущественно у курящих (более 90 %) [21]. А. Г. Чучалин отмечает, что женщины болеют в 4 раза реже [22]. По данным М. М. Ильковича, среди более 2000 пациентов с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), наблюдаемых в клинике пульмонологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, больные ГХЛ составили 5,6 % [23].

Статистика весьма приблизительна: болезнь может протекать бессимптомно и спонтанно регрессировать. Кроме того, трудно поставить диагноз на поздней стадии, особенно при тяжелой форме кистозного заболевания легких.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз относят к так называемым заболеваниям, обусловленным курением (smoking-related diseases). Убедительными аргументами в пользу связи ГКЛ с курением служат статистические сведения о том, что среди этих больных более

90 % являются курильщиками. Данному вопросу посвящены многочисленные публикации, особенно в зарубежной литературе [24—26]. Изучены клеточные и молекулярные механизмы активации макрофагов никотином и другими компонентами табачного дыма.

Считается, что вредные вещества, содержащиеся в табачном дыме, могут вызывать пролиферацию гистиоцитов в легочной ткани, тем самым запуская патогенетические механизмы развития гистиоцитоза [27]. Однако такая теория представляется сомнительной, ввиду того что гистиоцитоз встречается у некурящих, также, несмотря на большое количество курильщиков во всем мире, гистиоцитоз встречается у 1—5 человек на 1 млн, и если учесть, что заболевание встречается только у лиц белой расы, то более реальной выглядит теория о наличии генетических факторов развития гистиоцитоза [28]. Кроме того, в пользу этой теории свидетельствует и то, что гистиоцитозом чаще болеют мужчины (10 : 1) и возникает заболевание преимущественно в возрасте от 20 до 50 лет. Средний возраст больных гистиоцитозом составляет $30 \pm 2,2$ года.

Наиболее вероятным можно считать предположение, что вредное воздействие курения реализуется пролиферацией клеток Лангерганса у лиц с редкой, генетически обусловленной предрасположенностью к подобной пролиферации (в отличие от более частой предрасположенности при хронической обструктивной болезни легких) [29].

По мнению А. J. Hance и соавт., курение сигарет вызывает выраженные изменения иммунных и воспалительных клеток в паренхиме легкого, особенно в нижних отделах дыхательных путей, что, безусловно, влияет на частоту возникновения двух схожих и в то же время различных интерстициальных заболеваний легких, таких как гистиоцитоз и саркоидоз [24]. При гистиоцитозе курит 90 % пациентов, при саркоидозе — 31 %. А. Salunke, V. Belgaumkar и R. Chavan утверждают, что отказ от курения приводит к регрессу заболевания [30; 31]. Другие исследователи считают, что отказ от курения не приводит к регрессу ГКЛ, но существенно уменьшает риск развития рецидива данного заболевания [25; 32]. Существует и пессимистическая точка зрения, что отказ от курения не оказывает никакого влияния на прогноз развития ГКЛ [33]. Большинство специалистов,

занимающихся изучением функциональных параметров органов дыхания при ГКЛ, в процессе наблюдения в динамике отмечают прогрессирование дыхательной недостаточности, вплоть до летальных исходов [25; 26; 32; 34; 35]. Случаи с летальным исходом при ГКЛ проанализированы в работах многих авторов [28; 36; 37]. Подавляющее число пациентов с регрессирующим течением заболевания являются злостными курильщиками, которые не смогли отказаться от пагубного влияния никотина. Некоторые авторы рассматривают гистиоцитоз как неопластический процесс или опухолеподобное заболевание костного мозга, и эта гипотеза не является окончательно отвергнутой [38].

Патогенез гистиоцитоза изучен недостаточно. Клетки Лангерганса — дендритные клетки миелоидной линии. Их происхождение сходно с происхождением так называемых тканевых (резидентных) макрофагов, или гистиоцитов (синонимы), которые присутствуют во всех тканях организма. Основная их функция антигенпрезентирующая [39]. Полагают, что в онтогенезе человека имеется по крайней мере три волны, во время каждой из предшественников гемопоэтических клеток формируются предшественники макрофагов/гистиоцитов определенного типа и локализации [40]. Однако известно, что в клеточном составе гранулем, которые формируются в ходе патологического процесса, преобладают атипичные гистиоциты, источником которых является костный мозг. Цитологические характеристики этих клеток были описаны группой авторов в 1983 г. — это умеренно увеличенные клетки овоидной формы с эозинофильной цитоплазмой и ядром неправильной формы с тонко рассеянным хроматином [3]. Другие эффекторные клетки наряду с гуморальными факторами иммунного ответа играют вспомогательную роль в патогенезе гистиоцитоза [41].

Вследствие того что гистиоцитарные гранулемы могут обнаруживаться во всех органах и тканях (легкие, кости, кожа, паренхиматозные органы, мягкие ткани, ЖКТ, лимфоузлы, нервная система и т. д.), гистиоцитоз относится к системным заболеваниям. Наиболее частая локализация гранулематозных изменений при гистиоцитозе — легкие и кости.

Патологическая пролиферация гистиоцитов с формированием в легких гистиоцитарных

гранулем (инфильтратов) является наиболее характерной морфологической особенностью этого патологического процесса. При этом они могут образовываться в легочном интерстиции, в стенках мелких бронхов и бронхиол, в стенках сосудов артериоло-капиллярного легочного русла. Динамика изменений в легких при гистиоцитозе, вероятно, отражает этапы патологического процесса.

В литературе описаны рентгенологические признаки гистиоцитоза легких, на ранних стадиях заболевания это мелкие очаги размером 1—5 мм, небольшие тонкостенные кисты; в последующем — мелко-, средне- или крупноочаговая деформация легочного рисунка за счет кистозно-буллезной перестройки. Гранулематозное поражение стенок мелких сосудов гистиоцитами вызывает ишемию и, как следствие, пролиферацию соединительной ткани, а также может быть причиной микрокровоизлияний в легочную паренхиму. Рентгенологическая или компьютерно-томографическая картина заключается в наличии очагов деструкции, обычно неправильной формы, с разной степенью выраженности склероза по периферии. В других случаях встречаются полипозные, гранулематозные изменения с плевральными наслоениями, кистоподобные и эмфизематозные вздутия. В дальнейшем преобладает картина «сотового легкого» с выраженной фиброзной перестройкой [42]. Иногда вышеперечисленные изменения соответственно разделяют на I, II и III стадию [43; 44]. Вместе с тем, по данным традиционной рентгенографии (флюорографии), за счет суммационного эффекта трудно достоверно описать мелкие очаги и мелкую тонкостенную кистозную перестройку легочной ткани, хотя именно они являются основной отличительной особенностью гистиоцитоза. Это резко ограничивает ее возможности в дифференциальной диагностике. Как подчеркивают отечественные и зарубежные авторы, наличие гистиоцитоза можно заподозрить на раннем этапе при проведении флюорографии в 50—60 % случаев. Гистиоцитарное поражение скелета проявляется также образованием в нем гранулем, которые могут локализоваться в одной или нескольких костях в виде солитарных или множественных очагов. Наиболее часто поражаются плоские кости (свод черепа, челюсти, ребра, таз).

Этиология ГКЛ неизвестна. Вопрос о том, ГКЛ — это реактивный процесс или злокачественное опухолевое заболевание, в настоящее время является предметом дискуссий [45].

Патогенез. В отличие от легочного альвеолярного протеиноза, экспериментальной модели ГКЛ легких не существует. Дендритные клетки развиваются в костном мозге и мигрируют в ткани — дерму, паренхиму легкого, где они поглощают антигены, поступающие в ткани из внешней среды путем макропиноцитоза и эндоцитоза, опосредованного рецептором [46]. При отсутствии дополнительных стимулов дендритные клетки больше участвуют в реакциях иммунной толерантности, чем в инициации иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, патогены и фрагменты молекул, выделяющихся при повреждении ткани (например, липополисахарид, вирусная РНК или эндогенные белки некротизированных клеток), связываются с рецепторами узнавания на поверхности дендритных клеток и вызывают их активацию. Это запускает процесс созревания дендритных клеток, которые становятся подвижны, на их поверхности повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости II типа (МНС II) и молекул, способных стимулировать активацию Т-клеток, таких как CD40, CD80 и CD86. Активированные дендритные клетки мигрируют в региональные лимфатические узлы, где они презентуют антигенные пептиды Т-клеткам, связываясь со специфическими Т-рецепторами, вызывая активацию клеток. Таким образом, дендритные клетки являются важным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунным ответом.

Считается, что клетки Лангерганса при гистиоцитозе легких резистентны к апоптозу и имеют поликлональное происхождение, что является аргументом против их опухолевой природы [47; 48]. Накопление клеток Лангерганса при других заболеваниях, например при хронической обструктивной болезни легких, не вызывает прямого повреждения легочной ткани, а является реактивным процессом. Напротив, гранулемы при гистиоцитозе связаны с выраженной локальной бронхоцентрической деструкцией ткани.

Высказана еще одна гипотеза о том, что повреждение бронхиолярного эпителия при курении вызывает формирование

новых или измененных антигенов, которые клетки Лангерганса презентуют CD4+ Т-лимфоцитам [49]. Эта гипотеза также не была подтверждена, однако она могла бы объяснить раннюю деструкцию бронхиолярного эпителия при ГКЛ легкого. Возможно, курение вызывает усиленный воспалительный ответ у предрасположенных лиц за счет постоянной активации клеток бронхиолярного эпителия, а также макрофагов и клеток Лангерганса, что приводит к привлечению и активации других клеток и в конечном итоге к ремоделированию и фиброзу. На значимость внелегочных эндогенных факторов при развитии ГКЛ легкого указывает рецидив гистиоцитоза легкого после трансплантации [50].

Клинические симптомы — непродуктивный кашель и одышка — неспецифичны и могут восприниматься пациентами как следствие курения. Иногда ГКЛ легких течет бессимптомно и обнаруживается лишь при рентгенографии органов грудной клетки. Одним из грозных осложнений ГКЛ легких является рецидивирующий спонтанный пневмоторакс, при котором наблюдается внезапная боль в грудной клетке или внезапное усиление одышки. В то же время следует помнить, что у пациентов с гистиоцитозом боли в грудной клетке могут быть также связаны с поражением ребер. Кровохарканье относится к редким проявлениям ГКЛ; прежде чем рассматривать его как проявление ГКЛ, необходимо исключить все другие возможные причины. Другими редкими проявлениями ГКЛ являются лихорадка и снижение массы тела. При длительном течении ГКЛ легких у части больных возникает легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Как правило, она имеет более тяжелое течение по сравнению с ЛАГ при других диффузных интерстициальных заболеваниях легких, что связано с прямым вовлечением артериол и венул в патологический процесс [51].

Диагностика. В 70 % наблюдений при ГКЛ легких выявляют снижение диффузионной способности легких, возможны обструктивные или смешанные типы нарушения функций внешнего дыхания (ФВД) [28]. При этом объем легких, как правило, сохранен или даже повышен. При рентгенографии органов грудной клетки часто выявляют билатеральные симметричные узелки до 1 см в диаметре, преимущественно в верхних и средних отделах

легких. По мере прогрессирования болезни наблюдаются ретикулярные и кистозные изменения с уменьшением числа узелков [42].

В отличие от лимфангиолейомиоматоза, для которого характерны тонкостенные кисты округлой формы размером 2—5 мм, диффузно распределенные в ткани легкого во всех его отделах, при гистиоцитозе легких кистозные полости имеют различные размеры, тонко или толстостенные, часто иррегулярные, двуллопастные, в форме листа клевера или «причудливой» формы, располагаются в верхних и средних отделах легких, не затрагивая реберно-диафрагмальные углы [52]. Кистозные полости при ГКЛ легких обычно неправильной формы и возникают при слиянии узелков. На поздних стадиях заболевания выявляют признаки «сотового легкого» и диффузноочаговые фиброзные изменения. При бронхоскопии воздухоносные пути не изменены. В бронхоальвеолярных смывах (БАС) доминируют пигментированные альвеолярные макрофаги, что связывают с курением. Иногда в цитограмме БАС выявляют небольшое увеличение числа и доли эозинофилов. Ценность трансбронхиальной биопсии в диагностике ГКЛ невысока (позволяет выявить заболевание в 15—40 % случаев), гораздо более информативна открытая биопсия легкого [28; 53].

Патологическая анатомия. Макроскопически при гистиоцитозе легкого выявляют подплевральные и внутрилегочные кистозные полости и узелки от 2 до 15 мм в диаметре. На более поздних стадиях узелки могут отсутствовать, при этом доминирует картина повышенной воздушности легкого с множественными кистозными полостями. Такая макроскопическая картина требует исключения или подтверждения эмфиземы легких, однако одновременное наличие сот в верхних и средних отделах легких подтверждает диагноз ГКЛ легких. Микроскопически на ранних стадиях гистиоцитоза наблюдается картина деструктивного бронхиолита с формированием бронхоцентрических и перибронхиолярных гранулем с накоплением пигментированных альвеолярных макрофагов. Ключевыми морфологическими признаками, помогающими отличить клетки Лангерганса от других клеток, являются их крупный размер (15—25 мкм), эозинофильная цитоплазма с плохо очерченными границами, извитая ядерная мембрана,

характерная бобовидная форма ядра, отсутствие ядрышек [54]. Положительная окраска при иммунологическом исследовании с антителами к CD1a и S100 позволяет обнаружить клетки Лангерганса, инфильтрирующие стенки и эпителий бронхиол на ранних стадиях заболевания. Позднее формируются лапчатого вида гранулемы, содержащие клетки Лангерганса, лимфоциты, эозинофилы, фибробласты и плазматические клетки. Состав гранулем непостоянен и может различаться даже в двух соседних гранулемах одного и того же пациента. При прогрессировании появляются характерные звездчатые фиброзные рубцы, окруженные кистозными полостями, которые формируются за счет тракционного расширения периферических альвеол. Часто определяют скопления пигментированных макрофагов в ткани гранулем и просветах альвеол. При трансмиссионной электронной микроскопии обнаруживают гранулы Бирбека — патогномичный признак клеток Лангерганса. Гранулы Бирбека представляют собой цитоплазматические включения в форме ракетки.

Лечение. Эффективность лечения сложно оценить, поскольку у многих пациентов происходит спонтанное выздоровление [49]. Общепризнанной схемы лечения заболевания не существует. Довольно часто используют глюкокортикостероиды (ГКС). В серии наблюдений N. Schonfeld и соавт. у 42 пациентов с гистиоцитозом легкого, подтвержденным биопсией легкого, терапия ГКС приводила к улучшению или стабилизации состояния, однако не влияла на ФВД [55]. ГКС достаточно эффективны в начальной, воспалительной, стадии заболевания. При неэффективности применения ГКС в течение 6 мес. используют терапию цитостатиками: кладрибином и этопозидом, винбластином и меркаптопурином [56]. Предлагается также комбинированное лечение преднизолоном, винбластином и 6-меркаптопурином [57]. При развитии пневмоторакса показан плевродез [58]. В терминальной стадии болезни, при тяжелой дыхательной недостаточности и развитии легочной гипертензии, имеются показания для трансплантации легких [59]. Однако в 20,5 % случаев возникает рецидив заболевания в трансплантате [50]. Факторами риска рецидива

являются внелегочное поражение и возобновление курения после трансплантации.

Прогноз. Течение ГКЛ разнообразно и непредсказуемо: от бессимптомных форм до тяжелого прогрессирующего поражения легких, сопровождающегося дыхательной недостаточностью. У 25 % пациентов наблюдается самопроизвольный регресс, у 50 % — стабильное течение, у 25 % — прогрессирование заболевания [49]. С неблагоприятным прогнозом связывают такие факторы, как пожилой возраст, длительные симптомы, полиорганное поражение, крупные кистозные полости и «сотовое легкое» на КТ высокого разрешения, резко сниженные показатели диффузионной способности легких, обструктивный тип нарушения вентиляции, длительная терапия ГКС и наличие легочной гипертензии [28]. Наиболее распространенной причиной смерти у таких пациентов является дыхательная недостаточность, которая возникает у части пациентов не только вследствие гистиоцитоза, но и по причине развития эмфиземы при длительном анамнезе курения.

Приводим собственное наблюдение. Пациентка Ш., 51 год, находилась на стационарном лечении в МОПД с 04.09.2023 по 06.10.2023. Диагноз при поступлении: «воспалительный процесс в легких неясной этиологии? микобактериоз? атипичная пневмония? пневмоцистная пневмония? ИЗЛ?» Сопутствующее заболевание — облитерирующий артериит нижних конечностей, оперативное вмешательство по поводу протезирования подвздошной артерии.

При поступлении имелись жалобы на общую слабость, периодическое повышение температуры до 38 °С, малопродуктивный редкий кашель. Отмечала частые «простудные заболевания». Является инвалидом 3-й группы, не работает, живет на пенсию. Выкуривает около двух пачек сигарет в день на протяжении 35 лет, злоупотребляет алкоголем.

Изменения в легких выявлены в мае 2023 г. при флюорографии. Находилась на лечении в районной больнице, но вскоре была выписана из-за несоблюдения больничного режима, повторно госпитализирована после ухудшения самочувствия и выявления отрицательной динамики на КТ органов грудной клетки.

При осмотре предъявляла жалобы на слабость, кашель; состояние удовлетворительное;

сознание ясное, контакту доступна; сон, аппетит сохранены; температура — 36,7 °С.

Кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые оболочки влажные, розовые, периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации, зев не гиперемирован.

При аускультации сердца тоны ритмичные, приглушены, ЧСС — 78 уд/мин, АД — 125/75 мм рт. ст.

Дыхание проводится по всем полям, несколько усиленное везикулярное с удлиненным выдохом, выслушиваются сухие хрипы, множественные, с обеих сторон по всем легочным полям. ЧД — 16 в мин, SpO₂ — 98 %.

Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Физиологические отправления в норме (со слов).

Лабораторные исследования. Общий анализ крови от 05.09.2023: лейкоциты — $5,7 \cdot 10^9$ /л, эритроциты — $3,85 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин — 123 г/л, гематокрит — 38 %, тромбоциты — $374 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы — 36,3 %, лимфоциты — 46,1 %, моноциты — 13 %, эозинофилы — 3,9 %, базофилы — 0,7 %.

Общий анализ мочи: удельный вес — 1018 г/л, белка, глюкозы нет, плоский эпителий — 1—3 в поле зрения, лейкоциты — 2—5 в поле зрения.

Gene Xpert от 22.05.2023: ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружены.

Биохимический анализ крови от 03.10.2023: АЛТ — 10 ЕД/л, АСТ — 30 ЕД/л, щелочная фосфатаза — 104 ЕД/л, креатинин — 51 мкмоль/л, мочевины — 5,1 ммоль/л, ЛДГ —

370 ЕД/л, общий белок — 72 г/л, альбумин — 44 г/л, холестерин — 5,2 ммоль/л, глюкоза — 5,5 ммоль/л, билирубин общий — 9,4 мкмоль/л, билирубин связанный — 2,3 мкмоль/л.

Анализ на ВИЧ от 24.05.2023 отрицательный, SARS-CoV-2 от 18.05.2023 отрицательный.

КТ-исследование органов грудной клетки от 15.06.2023 и 17.08.2023: динамика отрицательная, по всем легочным полям обеих легких участки инфильтрации по типу «матового стекла» максимального размера до 4 мм в диаметре. В верхних долях обеих легких участки цилиндрически и мешотчато расширенных бронхов, стенки их утолщены, центрилобулярная эмфизема. В обеих легких участки линейного пневмофиброза. Сосудистый рисунок обеих легких усилен, выражено деформирован. Лимфатические узлы средостения — до 10 мм по короткой оси (на КТ от 15.06.2023 — до 13 мм), средостение не смещено, структурно, дополнительных изменений не выявлено (рис. 2). Сердце не увеличено, фрагментарное обызвествление грудного отдела аорты, коронарных артерий, обеих подключичных артерий. Свободной жидкости в плевральных полостях не выявлено. Мягкие ткани грудной клетки не изменены. Костно-деструктивных изменений не выявлено. Дегенеративно-деструктивные изменения грудного отдела позвоночника. Заключение: КТ-картина двустороннего воспалительного процесса (микобактериоз? атипичная пневмония?), эмфизема легких, бронхоэктазы верхних долей обеих легких (нельзя исключить гистиоцитоз).

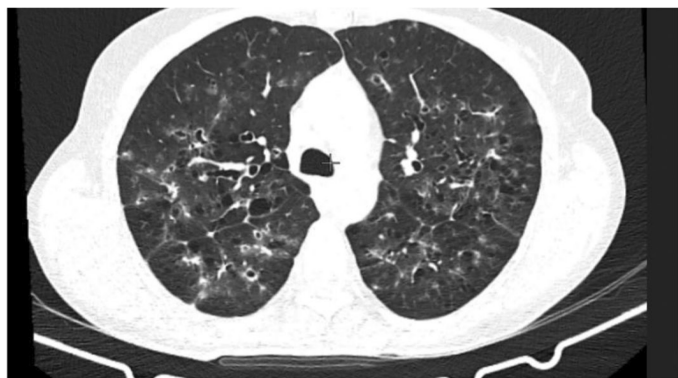


Рис. 2. Участки затенения в виде «матового стекла», цилиндрически и мешотчато расширенные бронхи, центрилобулярная эмфизема

Для уточнения диагноза от 19.09.2023 проведена видеоторакоскопическая биопсия легкого — торакоцентез в пятом, шестом, седьмом межреберьях справа. При ревизии — в плевральной полости умеренно выраженный спаечный процесс. Пневмолиз. При ревизии в верхней доле легкого определяются конгломераты плотных очагов разных размеров, лимфатические узлы не визуализируются. Другой патологии в легком, плевральной полости, средостении не выявлено. Выполнена атипичная резекция верхней доли справа.

Цитологическое исследование (02.10.2023). Фрагменты легочной ткани с наличием очагово-диффузной пролиферации клеточными элементами, инфильтрацией альвеол, стенки бронхов с формированием гранулем, состоящих из гистиоцитов, лимфоцитов с эозинофильной инфильтрацией, и деструктивного бронхоцентрического гранулематоза. Очаговые фиброзные изменения с аденоматозными структурами и клеточной инфильтрацией, бронхоэктазы с фиброзно-кистозной трансформацией. Ремоделирование легочной паренхимы. Накопление в просвете альвеол и очагах фиброза пигментированных альвеолярных макрофагов. Выраженный периваскулярный склероз (рис. 3, 4). Заключение: патогистологические изменения могут соответствовать гистиоцитозу легких.

На основании клинических, лабораторных, рентгенологических данных и результатов патологоанатомического исследования поставлен диагноз «гистиоцитоз легких». В стационаре назначено лечение: метотрексат 7,5 мг в неделю, метилпреднизолон 24 мг, витамин B₁₂, фолиевая кислота, антиоксикапс с селеном. Пациентка 06.10.2023 попросила выписать ее из стационара на амбулаторное лечение. Рекомендовано принимать назначенные препараты под контролем лабораторных показателей с повторным исследованием в стационаре через 3 мес.

Таким образом, данный пример — случай редкого заболевания, связанного с длительным патогенным влиянием никотина, вначале на сосуды нижних конечностей, а потом на легочную ткань. Диагностика потребовала биопсии легкого. Отметим запоздалое диагностирование процесса, что привело к неблагоприятному течению заболевания, плохо поддающемуся

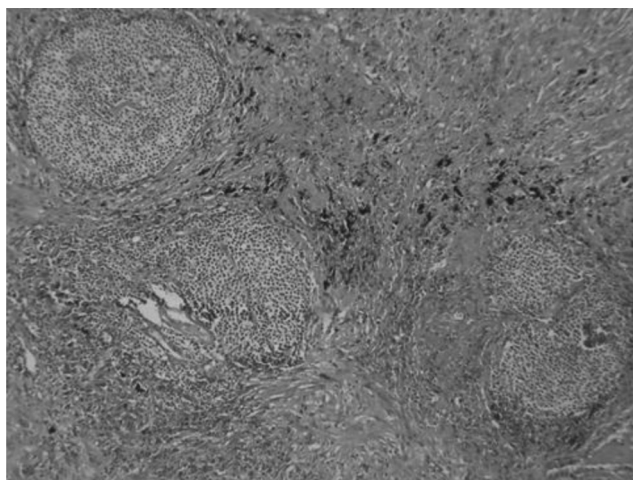


Рис. 3. Гранулемы, пигментированные альвеолярные макрофаги

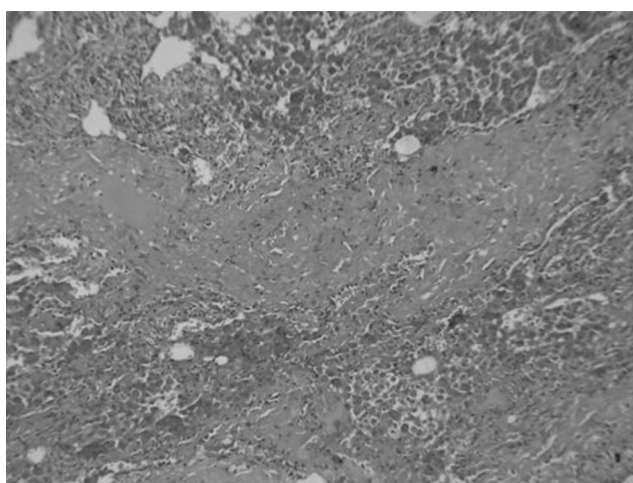


Рис. 4. Некроз, геморрагии, фиброз

лечению. При наличии подозрений, длительных затруднений в постановке диагноза круг дифференциальной диагностики должен быть значительно расширен с соответствующим обследованием пациента.

Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии.

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

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 366-21-35.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. С. К.

Сбор и обработка материала: Е. И. К., Е. А. Л., А. Н. Л., О. Н. Х., И. В. К., Ю. С. Я., Л. А. Б., П. В. А., В. О. И.

Написание текста: В. С. К., Е. И. К.

Редактирование: Е. И. К.

Гистологическое исследование: Л. К. С., М. И. Д.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Langerhans, P. *Über die Nerven der menschlichen Haut [Virchows]* / P. Langerhans // *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie, und für klinische Medicin.* — Berlin, 1868. — Vol. 44. — P. 325—337.
2. Birbeck, M. *An electron microscope study of basal melanocytes and high-level clear cells (Langerhans Cells) in vitiligo* / M. Birbeck, A. Breahnach // *J. Invest Dermatol.* — 1961. — Vol. 37. — P. 51—63.
3. Colby, T. V. *Histiocytosis X in the lung* / T. V. Colby, C. Lombard // *Hum. Pathol.* — 1983. — Vol. 14. — P. 847—856.
4. Hand, A. *Polyuria and tuberculosis* / A. Hand // *Proceedings of the pathological society of Philadelphia.* — 1893. — Vol. 16. — P. 282—284; *Archives of Pediatrics.* — 1893. — Vol. 10. — P. 673—675.
5. Таратынов, Н. И. *К вопросу о связи между местной эозинофилией и образованием кристаллов Шарко — Лейдена в тканях* / Н. И. Таратынов // *Казанский медицинский журнал.* — 1913. — № 1. — С. 39—54.
6. Чурилов, Л. П. *Эпонимизированные, но более не анонимные: трудная жизнь и долгая слава российских врачей. Сообщение II. Кто был доктор Таратынов?* / Л. П. Чурилов // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11, Медицина.* — 2016. — Т. 11, № 3. — С. 122—132.
7. Schuller, A. *Über eigenartige Schadeldefekte im Jugendalter* / A. Schuller // *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen.* — 1915. — № 23. — S. 12—18.
8. Christian, H. A. *Defects in membranous bones, exophthalmos, and diabetes insipidus; an unusual syndrome of dyspituitarism* / H. A. Christian // *Contributions to medical and biological research, dedicated to Sir William Osler* / ed. C. L. Dana. — New York, 1919. — Vol. 1. — P. 390—401; *Medical Clinics of North America.* — 1920. — № 3. — P. 849—871.
9. Letterer, E. *Aleukämische Retikulose (Ein Beitrag zu den proliferativen Erkrankungen des Retikuloendothelialen apparatus)* / E. Letterer // *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie.* — 1924. — № 30. — P. 377—394.
10. Lichtenstein, L. *Eosinophilic granuloma of bone: with report of a case* / L. Lichtenstein, H. L. Jeffe // *Am. J. Pathol.* — 1940. — Vol. 16, № 5. — P. 595—604.
11. Lichtenstein, L. *Integration of eosinophilic granuloma of the bone "Letterer — Siwe diseases" and "Schuller — Christian diseases" as related manifestations of a single nosologic entity* / L. Lichtenstein, X. Histiocytosis // *Arch. Pathol.* — 1953. — № 56. — P. 84—102.
12. *Histiocytosis syndromes in children* Writing Group of the Histiocyte Society / B. E. Favara [et al.] // *Lancet.* — 1987. — Vol. 1, № 8526. — P. 208—209.
13. *Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society* / B. E. Favara [et al.] // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1997. — Vol. 29, № 3. — P. 157—166.
14. *Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults* / R. Vassallo [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 484—490.
15. Мюллер, В. К. *Англо-русский словарь* / В. К. Мюллер. — М, 1962. — 1192 с.
16. Weinstein, A. *Eosinophilic granuloma of bone; report of a case with multiple lesions of bone and pulmonary infiltration* / A. Weinstein, H. C. Francis, B. F. Sproffkin // *Arch. Intern. Med. (Chic).* — 1947. — Vol. 79, № 2. — P. 176—184.
17. Dickson, D. D. *Eosinophilic granuloma of bone with diffuse pulmonary involvement* / D. D. Dickson // *Calif. Med.* — 1948. — Vol. 69, № 1. — P. 51—53.
18. Kruger, G. O. Jr. *So-called eosinophilic granuloma of the ribs and jaws associated with visceral (pulmonary) involvement characteristic of xanthomatosis* / G. O. Kruger Jr, L. E. Prickman, D. G. Pugh // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral Radiol.* — 1949. — Vol. 2, № 6. — P. 770—779.
19. Dubau, R. *Eosinophilic granuloma of the first rib concomitant with pulmonary infiltration* / R. Dubau, P. Bourdet // *Poumon.* — 1950. — Vol. 6, № 4. — P. 375—377.
20. Farinacci, C. *Eosinophilic granuloma of the lung; report of two cases* / C. J. Farinacci, H. C. Jeffrey, R. W. Lackey // *US Armed Forces Med. J.* — 1951. — Vol. 2, № 7. — P. 1085—1093.
21. Colby, T. V. *Histiocytosis X in the lung* / T. V. Colby, C. Lombard // *Hum. Pathol.* — 1983. — Vol. 14. — P. 847—856.
22. Чучалин, А. Г. *Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание* / А. Г. Чучалин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 800 с.
23. Илькович, М. М. *Диссеминированные заболевания легких* / М. М. Илькович. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 480 с.
24. *Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis* / A. J. Hance [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1986. — Vol. 465. — P. 643—656.
25. Lorillon, G. *Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis* / G. Lorillon, V. Meignin, A. Tazi // *Presse Med.* — 2017. — Vol. 46, № 1. — P. 70—78.
26. *The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study* / A. Tazi [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2015. — Vol. 10. — P. 30.
27. Delobbe, A. *Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X)* / A. Delobbe, J. Durieu, A. Dukamel // *Eur. Resp. J.* — 1996. — Vol. 9. — P. 2002—2006.
28. Vassallo, R. *Clinical outcomes of pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults* / R. Vassallo, J. H. Ryu, D. R. Schroeder // *New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 484—490.
29. Степанян, И. Э. *Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы* / И. Э. Степанян // *Практическая пульмонология.* — 2014. — № 1. — С. 30—33.
30. Popper, H. H. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis* / H. H. Popper // *Pathologie.* — 2015. — Vol. 36, № 5. — P. 451—457.
31. Roden, A. C. *Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: an update from the pathologists' perspective* / A. C. Roden, E. S. Yi // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2016. — Vol. 140, № 3. — P. 230—240.
32. Obert, J. *Pulmonary manifestations of Langerhans cell histiocytosis* / J. Obert, A. Tazi // *Rev. Mal. Respir.* — 2015. — Vol. 32, № 8. — P. 850—866.
33. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenkrankheiten. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis* / N. Schonfeld [et al.] // *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* — 2012. — Vol. 29, № 2. — P. 132—138.
34. *Adult Langerhans cell histiocytosis* / M. de Menthon [et al.] // *Presse Med.* — 2017. — Vol. 46, № 1. — P. 55—69.

35. Ninaber, M. Complete pathological resolution of pulmonary Langerhans cell histiocytosis / M. Ninaber, H. Dik, E. Peters // *Respirol. Case Rep.* — 2014. — Vol. 2, № 2. — P. 76—78.
36. Malignant histiocytosis: a clinical, histologic, and immunohistochemical study of 20 cases / B. S. Ducatman [et al.] // *Hum. Pathol.* — 1984. — Vol. 15, № 4. — P. 368—377.
37. Laryngeal involvement with fatal outcome in progressive nodular histiocytosis: A rare case report. *Indian Dermatol / A. Salunke [et al.] // Online J.* — 2016. — Vol. 7, № 6. — P. 516—519.
38. Аверьянов, А. В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / А. В. Аверьянов, В. Н. Лесняк, Е. А. Коган. — М. : Мед. информ. агентство, 2016. — 248 с.
39. Быков, В. Л. Частная гистология человека (Краткий обзорный курс) : учебник для студентов мед. ин-тов / В. Л. Быков. — СПб. : СОТИС, 2000. — 304 с.
40. Golub, R. Embryonic hematopoiesis / R. Golub, A. Cumano // *Blood Cells Mol. Dis.* — 2013. — Vol. 51, № 4. — P. 226—231.
41. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis / A. Tazi, P. Soler, A. J. Hance // *Thorax.* — 2000. — Vol. 55. — P. 405—416.
42. Juvet, S. C. Rare lung diseases III: Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / S. C. Juvet, D. Hwang, G. P. Downey // *Can. Respir. J.* — 2010. — Vol. 17, № 3. — P. 55—62.
43. The influence of dendritic cell infiltration and vascular endothelial growth factor expression on the prognosis of non-small cell lung cancer // N. Inoshima [et al.] *Clin. Cancer Res.* — 2002. — Vol. 8, № 11. — P. 3480—3486.
44. Glotzbecker, M. P. Langerhans cell histiocytosis: A primary viral infection of bone? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children / M. P. Glotzbecker, D. F. Carpentieri, J. P. Dormans // *J. Pediatr. Orthop.* — 2004. — Vol. 24. — P. 123—129.
45. Degar, B. A. Langerhans cell histiocytosis: malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one? / B. A. Degar, B. J. Rollins // *Dis. Model. Mech.* — 2009. — Vol. 2, № 9—10. — P. 436—439.
46. Steinman, R. M. Dendritic cells: Understanding immunogenicity / R. M. Steinman // *Eur. J. Immunol.* — 2007. — Vol. 37, Suppl. 1. — P. S53—S60.
47. Илькович, М. М. Интерстициальные заболевания легких: рассуждения на актуальную тему / М. М. Илькович // *Consilium Medicum.* — 2014. — Ч. 1. — С. 4—7.
48. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: Molecular analysis of clonality / S. A. Yousem [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 630—636.
49. Tazi, A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis / A. Tazi // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 1272—1285.
50. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis / G. Dauriat [et al.] // *Transplantation.* — 2006. — Vol. 81. — P. 746—750.
51. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X / M. Fartoukh [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 161. — P. 216—223.
52. Diffuse cystic lung disease at high-resolution CT / D. M. Seaman [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196, № 6. — P. 1305—1311.
53. Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. Comparison with findings on open lung biopsy / I. Housini [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1994. — Vol. 118, № 5. — P. 523—530.
54. Threedimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis / M. Kambouchner [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 166. — P. 1483—1490.
55. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutic results in pulmonary histiocytosis X / N. Schonfeld [et al.] // *Respiration.* — 1993. — Vol. 60. — P. 38—44.
56. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment / B. Ng Cheng Hin [et al.] // *Quart. J. Med.* — 2011. — Vol. 104. — P. 89—96.
57. Successful treatment of adult onset Langerhans cell histiocytosis with multidrug combination therapy / E. Matsuki [et al.] // *Intern. Med.* — 2011. — Vol. 50, № 8. — P. 909—914.
58. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis / J. L. Mendez [et al.] // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 1028—1032.
59. Echocardiographic and clinical characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis / N. Chaowalit [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* — 2004. — Vol. 79. — P. 1269—1275.

Поступила 20.03.2024

Принята к печати 12.04.2024



РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ АККРЕДИТАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,
информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Беларусь

В Республике Беларусь в течение последних лет отмечается динамическое развитие системы здравоохранения, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, что требует совершенствования управленческих подходов в плане оперативного реагирования и своевременной корректировки мероприятий по предотвращению воздействия внешних и внутренних рисков. Международной объединенной комиссией по аккредитации медучреждений JCI (некоммерческая организация США) разработаны универсальные требования к работе медучреждений, которые на сегодня являются золотым стандартом в области безопасности и качества медпомощи и применяются более чем в 100 странах мира. Вместе с тем в каждой из этих стран в основу положены требования национального законодательства по организации медицинской помощи. Стратегия, стоящая за процедурой аккредитации, состоит в содействии, обучении и помощи организациям в развитии постоянно действующего процесса улучшения качества. Ее задача — развивать междисциплинарный подход к уходу и лечению пациента и дать возможность профессионалам, работающим в организации, быть ответственными за качество. Фокус процесса аккредитации должен сместить акцент с инспекции на месте с поиском и выявлением дефектов к постоянно действующему процессу подтверждения на соответствие стандартам. Контроль на месте должен стать только составляющей частью постоянно действующего процесса, направленного на обеспечение качества медицинской помощи.

Аккредитация (от лат. *accredo* — доверять) — процедура официального подтверждения (свидетельства) соответствия претендента на аккредитацию установленным критериям, показателям, требованиям (стандартам).

Одной из основных целей аккредитации является объединение всех заинтересованных сторон в эффективной работе системы медицинской помощи, повышение уровня медицинского обслуживания при обеспечении

учреждений здравоохранения действенным руководством путем совершенствования методов управления благодаря не только выявлению недостатков в работе учреждения, но и поиску путей решения существующих проблем.

В современных условиях медицинская аккредитация организаций здравоохранения является действенным механизмом внешнего контроля, процедурой, призванной повысить качество и безопасность оказания медпомощи, защитить интересы пациентов при предоставлении им услуг, а также повысить эффективность расходования бюджетных средств, выделяемых организациям, и предотвратить необоснованные затраты на приобретение дорогостоящего оборудования и медицинских изделий при отсутствии условий для оказания соответствующей медпомощи надлежащего качества.

До вступления в силу обновленного Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» в стране отсутствовал правовой институт аккредитации организаций здравоохранения. В рамках обновленного белорусского законодательства о здравоохранении создается национальная система медицинской аккредитации. К настоящему времени сформирована правовая основа системы медицинской аккредитации.

В Республике Беларусь правовой институт медицинской аккредитации организаций здравоохранения впервые начал действовать 23 июля 2021 г. с вступлением в силу Закона Республики Беларусь «О здравоохранении» (далее — Закон о здравоохранении) от 18 июня 1993 г. № 2435-XII (в редакции от 11 декабря 2020 г. № 94-3).

В соответствии со ст. 12 Закона о здравоохранении государственные организации здравоохранения, подчиненные Министерству здравоохранения, местным исполнительным и распорядительным органам, включенные в перечень государственных организаций здравоохранения, подлежащих медицинской аккредитации, оказывают отдельные виды медицинской помощи по профилям

заболеваний, состояниям, синдромам при наличии документа о медицинской аккредитации.

В целях реализации норм ст. 12 Закона о здравоохранении было принято постановление Совета Министров Республики Беларусь от 13 мая 2021 г. № 269 «О медицинской аккредитации государственных организаций здравоохранения», которым определялись порядок проведения медицинской аккредитации, образец документа о медицинской аккредитации, перечень государственных организаций здравоохранения, подлежащих медицинской аккредитации, видов оказываемой ими медицинской помощи по профилям заболеваний, состояниям, синдромам: хирургия, анестезиология и реаниматология, акушерство и гинекология, родовспоможение и др.

Для проведения оценки соответствия организаций здравоохранения были разработаны критерии, утвержденные постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25 мая 2021 г. № 57 «Об установлении критериев медицинской аккредитации», которым определялись критерии медицинской аккредитации по вышеуказанным профилям заболеваний, состояниям, синдромам.

В соответствии с требованиями постановления Совета Министров Республики Беларусь от 24 сентября 2021 г. № 548 «Об административных процедурах, осуществляемых в отношении субъектов хозяйствования» медицинская аккредитация проводилась в виде административной процедуры и осуществлялась в отношении центральных районных больниц, сеть которых является первичным территориальным звеном отечественной системы здравоохранения для населения, проживающего в районных центрах и сельской местности.

В первом полугодии 2023 г. в Республике Беларусь завершена медицинская аккредитация районных организаций здравоохранения, начатая в 2021 г., по следующим видам специализированной медицинской помощи: хирургия, анестезиология и реаниматология, акушерство и гинекология, родовспоможение. В отношении 129 заявителей завершена административная процедура «Получение свидетельства о соответствии государственной организации здравоохранения критериям медицинской аккредитации» (далее — административная процедура), в 23 случаях принято

решение об отказе в осуществлении административной процедуры по одному из заявленных профилей, в 1 случае принято решение о приостановлении действия свидетельства о соответствии критериям медицинской аккредитации (далее — свидетельство). Из 23 неаккредитованных организаций здравоохранения при повторной процедуре получили свидетельство 9 организаций здравоохранения.

На 01.06.2024 остаются неаккредитованными по одному или нескольким профилям 14 организаций здравоохранения. Из них в отношении 9 (64%) организаций здравоохранения приняты управленческие решения по реорганизации учреждений здравоохранения и изменению порядков оказания медицинской помощи.

По результатам проведения административной процедуры по оценке соответствия критериям медицинской аккредитации наиболее частыми установлены следующие несоответствия, обусловленные кадровыми вопросами (недостаточная укомплектованность медицинскими кадрами, недостаточная квалификация медицинских кадров), нарушениями в материально-техническом оснащении (отсутствие необходимого оборудования для оказания специализированной помощи, отсутствие технического обслуживания оборудования), недостатками в организации оказания медицинской помощи (недостаточное планирование и организация работы, недостаточный контроль), нарушениями в оказании медицинской помощи (несоблюдение клинических протоколов, нарушения в оформлении первичной медицинской документации).

Медицинская аккредитация организаций здравоохранения на данном этапе осуществлялась в отношении таких профилей заболеваний, состояний, синдромов, как хирургия, анестезиология и реаниматология, акушерство и гинекология, родовспоможение, поскольку данные направления являются наиболее экономически затратными. Вместе с тем данная аккредитация, как показал анализ результатов деятельности, не позволяет обеспечить всестороннюю оценку условий оказания медицинской помощи и требует дальнейшего совершенствования подходов и нормативно-правовой базы. Для всесторонней оценки условий оказания медицинской помощи и дальнейшего совершенствования подходов возникла

необходимость перейти к аккредитации организации здравоохранения в целом с последовательным поэтапным созданием национальной аккредитации.

В течение второго полугодия 2023 г. организована работа по выполнению распоряжения Президента Республики Беларусь от 2 июня 2023 г. № 89рп «О повышении эффективности работы системы здравоохранения».

Под руководством Министерства здравоохранения Республики Беларусь и сотрудников отделов по медицинской аккредитации РНПЦ МТ, с участием главных внештатных специалистов, руководителей организаций здравоохранения, заведующих кафедр и практических специалистов согласно приказам Минздрава были организованы 23 рабочие группы по разработке критериев базовой медицинской аккредитации, проведена практическая апробация критериев в 15 организациях здравоохранения. Результатом этой работы явилось определение практической эффективности разработанных критериев, сравнение полученных результатов в ходе апробации критериев с результатами работы Межведомственной комиссии, разработка нормативной правовой базы и формирование подходов к проведению медицинской аккредитации в 2024 г.

Для оценки критерия по санитарно-эпидемиологическим требованиям были привлечены специалисты органов и учреждений, осуществляющих государственный санитарный надзор. Сформированы подходы к оценке соответствия зданий и помещений государственных организаций здравоохранения, созданных в них условий требованиям законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Сотрудничество продолжится и в рамках административной процедуры.

Специалисты РНПЦ МТ за несколько месяцев разработали и ввели в эксплуатацию информационную систему «Медицинская аккредитация». Государственным организациям здравоохранения была предоставлена возможность провести самоаккредитацию в данной информационной системе.

Этот опыт можно расценить как важный обучающий этап перед вступлением в административную процедуру «Получение свидетельства о соответствии государственной организации здравоохранения базовым кри-

териям медицинской аккредитации» (далее — административная процедура), которая проводится в течение 2024 г. и затронет абсолютно все государственные организации здравоохранения.

Итогом проделанной работы стало формирование новых подходов к проведению медицинской аккредитации.

Одно из значимых изменений — формирование двухуровневой системы медицинской аккредитации: введение национальной и базовой медицинской аккредитации.

Определено, что базовая медицинская аккредитация отвечает за безопасность услуг и является обязательной, национальная — за их качество и будет проходить в добровольном порядке. В случае когда предоставляется качественная помощь, учреждение может получить определенные бонусы. Например, более высокий уровень оборудования, количество стажировок, уровень направляемых в организацию специалистов и пр.

Определение соответствия государственных организаций базовым критериям медицинской аккредитации будет осуществляться в отношении всей организации здравоохранения по виду оказываемой помощи, а также по профилю заболеваний, состояний, синдромов в каждом структурном подразделении учреждения.

Высокий процент соответствия критериям, полученный при самоаккредитации, изменил подходы к оценке результатов, полученных при установлении соответствия базовым критериям медицинской аккредитации. Определено условие по полному (100 %) соответствию базовым критериям по профилям, применяемым для оценки подразделений юридического лица.

Срок действия свидетельства определяется средним значением (% соответствия) от всех выбранных групп критериев (при самоаккредитации применялась упрощенная система расчета — удельный вес положительных ответов от общей суммы всех критериев, выбранных организацией здравоохранения).

Медицинская аккредитация является неотъемлемым компонентом внешнего контроля качества медицинской помощи, что определено приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20 мая 2022 г. № 684 «Об утверждении структуры отраслевой

системы организации и проведения контроля качества и безопасности медицинской деятельности».

Подходы к формированию системы контроля качества медицинской помощи в стране определены таким образом, чтобы разграничить сферу деятельности медицинской аккредитации и оценки (экспертизы) качества медицинской помощи. Основная цель аккредитации — обеспечение безопасности пациента при оказании медицинской помощи, формирование высокой степени доверия у населения к системе здравоохранения. При проведении аккредитации оцениваются условия оказания медицинской помощи и необходимые ресурсы для обеспечения безопасной и доступной медицинской помощи, а также их соответствие действующим

требованиям. После выдачи свидетельства, которое действует определенный период времени и носит разрешительный характер, ответственность за соблюдение требований возложена на организацию здравоохранения.

Аккредитация создает необходимые предпосылки для оказания качественной медицинской помощи. Оценка выполнения данных требований в отношении конкретных случаев оказания медицинской помощи относится к компетенции службы оценки качества медицинской помощи и носит регулярный характер.

*О. М. Вержбицкая, зам. директора
по медицинской аккредитации РНПЦ МТ,
И. Н. Кугач, зав. отделом
методологического сопровождения
медицинской аккредитации*



И. А. КАРПУТЬ

ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ СРЕДНЕГО И НИЗКОГО РИСКА СОГЛАСНО ОЦЕНКЕ HFA-ICOS

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Цель исследования. Изучить связь артериальной гипертензии (АГ), индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², курения, возраста старше 65 лет, уровней сердечных тропонинов (сТnI и сТnT) и уровня NT-proBNP с риском развития ранней кардиотоксичности (КТ) у пациентов с установленным раком молочной железы (РМЖ), получающих терапию доксорубицином.

Материал и методы. В исследование включены 100 пациентов с РМЖ из групп среднего и низкого риска согласно HFA-ICOS. Критерий КТ — относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда более 12 %, метод эхокардиографии.

Результаты. Выявлено, что частота встречаемости фактора курения статистически значимо выше в подгруппе КТ+ и его наличие связано с риском развития КТ после окончания химиотерапии (ХТ), ОШ — 4,14 (95 % ДИ (1,3—12,9)). Связь между КТ и АГ, ИМТ более 30 кг/м², возрастом старше 65 лет, уровнями сТnI, сТnI и NT-proBNP после окончания ХТ не выявлена. Статистически значимо чаще ($p < 0,05$) АГ встречалась среди пациентов с сохранившимися признаками ранней КТ через 12 мес. (ОШ — 6,8; 95 % ДИ (0,6—71,2)). Статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него для показателя «курение» ($p < 0,05$) (ОШ — 3,3; 95 % ДИ (0,9—11,6)) наблюдали через 12 мес. после ХТ.

Заключение. Установлено, что курение связано с развитием ранней КТ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов из групп низкого и среднего риска (HFA-ICOS). Данный фактор может быть использован для предсказания риска развития КТ непосредственно после и через 12 мес. с момента окончания ХТ. В то же время АГ не связана с развитием ранней КТ на этапе после и через 12 мес. с момента окончания ХТ, но может быть применена в качестве предиктора пролонгации КТ через 12 мес., когда первично КТ была диагностирована непосредственно после окончания ХТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, доксорубицин, кардиотоксичность, факторы риска.

Objective. To study the association of arterial hypertension (AH), body mass index (BMI) >30 kg/m², smoking, age over 65 years, cardiac troponin levels (сТnI and сТnT) and NT-proBNP levels with the risk of early cardiotoxicity (CT) in patients with established breast cancer receiving doxorubicin therapy.

Materials and methods. The study included 100 patients (breast cancer) from the medium and low risk group according to HFA-ICOS. CT criterion is a relative reduction in global longitudinal myocardial strain of more than 12 %, echocardiography method.

Results. It was revealed that the frequency of occurrence of the factor smoking is statistically significantly higher in the CT+ subgroup and its presence is associated with the risk of developing CT after the end of chemotherapy, OR 4,14 (95 % CI (1,3—12,9)). No relationship was found between CT and hypertension, BMI > 30 kg/m², age over 65 years, сТnI, сТnI and NT-proBNP levels after the end of chemotherapy. Hypertension was statistically significantly more common ($p < 0,05$) among patients with preserved early CT signs after 12 months OR 6,8 (95 % CI (0,6—71,2)). Statistically significant differences between the percentage of patients with and without a risk factor for smoking ($p < 0,05$) OR 3,3 (95 % CI (0,9—11,6)) were observed 12 months after chemotherapy.

Conclusion. It has been established that smoking is associated with the development of early CT during chemotherapy with doxorubicin in patients from low and intermediate risk groups (HFA-ICOS). This factor can be used to predict the risk of developing CT after and 12 months after the end of chemotherapy. At the same time, hypertension is not associated with the development of early CT at the stage after and 12 months after the end of chemotherapy, however, it can be used as a predictor of prolongation of CT after 12 months, when the primary CT was diagnosed immediately after the end of chemotherapy.

Key words: breast cancer, chemotherapy, doxorubicin, cardiotoxicity, risk factors.

HEALTHCARE. 2024; 7: 44—50

PREDICTORS OF EARLY CARDIOTOXICITY DURING BREAST CANCER CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN IN PATIENTS AT AVERAGE AND LOW RISK ACCORDING TO THE HFA-ICOS ASSESSMENT

I. A. Karputs

Кардиотоксичность (КТ), вызванная химиотерапией (ХТ) рака молочной железы (РМЖ) препаратами антрациклинового ряда, является клинической проблемой здравоохранения.

Дисфункция миокарда и развитие сердечной недостаточности представляют собой исход кардиотоксического эффекта данной группы препаратов [1]. Выявление пациентов, у которых есть риск развития ранней КТ с целью проведения первичной профилактики, представляет собой одну из важнейших задач лечащего врача. Эти действия направлены на предупреждение или снижение вероятности развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в отдаленный период [2]. Ориентировочную стратификацию риска развития КТ предстоящей терапии антрациклинами проводят на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска — HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [3]. Однако необходимо принимать во внимание как индивидуальный характер влияния факторов, так и динамичность самой КТ, поскольку абсолютный риск зависит от исходного риска и изменяется с течением времени [4].

Существующая система оценки риска направлена на прогнозирование развития поздней КТ — снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 10 % в относительном значении и менее 50 % в абсолютном значении. В то же время ранней КТ (относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда, global longitudinal strain — GLS)

уделяется недостаточное внимание ввиду отсутствия специфических клинических проявлений и проработанной системы ее выявления [5].

Предположительно в рамках настоящего проспективного исследования факторы риска согласно HFA-ICOS могут быть использованы в качестве предикторов ранней КТ у пациентов из групп среднего и низкого риска.

Цель исследования — изучить связь артериальной гипертензии (АГ), индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², курения, возраста старше 65 лет, уровней сердечных тропонинов (сTnI и сTnT) и уровня NT-proBNP с риском развития ранней КТ (GLS > 12 %) у пациентов с РМЖ, получающих терапию доксорубицином.

Материал и методы

В исследовании участвовали 100 женщин, средний возраст которых составил 52,5 ± 9,4 года, проходивших обследование и лечение на базе Гродненской университетской клиники (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике данного учреждения здравоохранения (протокол от 09.10.2020 № 26).

В исследование включены пациенты с впервые установленным диагнозом РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациенты из групп среднего и низкого риска развития КТ согласно HFA-ICOS.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Кол-во	%
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11
Курение	15	15
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	35	35
АГ (1—2-я степень):		
— диагностировано наличие	33	33
— диагностировано отсутствие	67	67
Пациенты из группы среднего риска развития КТ	35	35
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50—54 %	1	1
Суммарная доза доксорубицина (количество курсов ХТ):		
— 240 мг/м ² (4 курса)	82	82
— 360 мг/м ² (6 курсов)	18	18

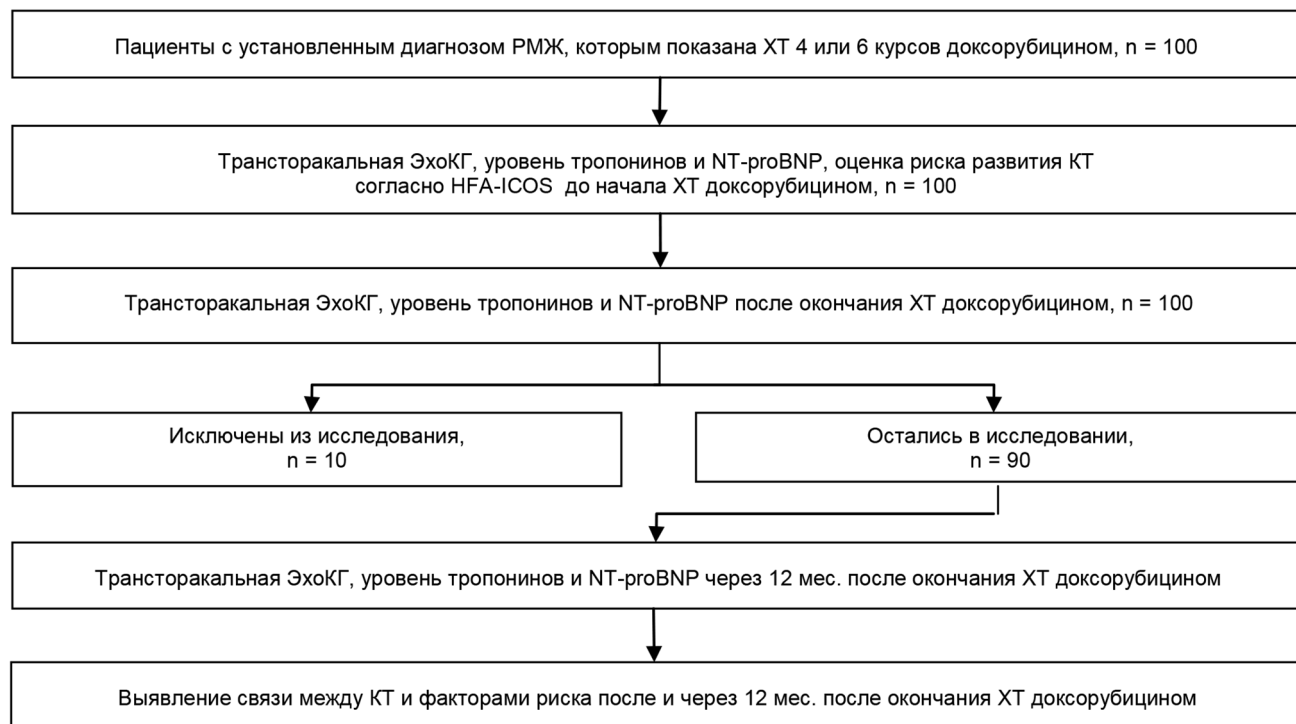
Критерии для включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I—III стадии; молекулярно-биологические подтипы опухоли (люминальный А, люминальный В, HER2-отрицательный, тройной негативный рак). В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначали в виде комбинированной терапии. Комбинация с циклофосфамидом (схема AC) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов.

Критерии невключения применяли на этапе набора пациентов в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатия; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация — чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), АГ 3-й степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение

злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неоадьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования 10 пациентов исключены (7 отказались от исследования, у 3 не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна).

Общеклинические исследования, электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные исследования выполняли до начала, после окончания и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином. Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций европейского общества онкологов 2020 г. [6] В соответствии с этим пациенты разделены на 1-ю подгруппу (с наличием КТ) и на 2-ю подгруппу (без КТ). Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 27.0.1 IF026 (IBM, США). Различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза $\geq 95\%$ ($p < 0,05$) [7]. Для выявления статистически значимых различий использовали коэффициент углового преобразования Фишера.



Дизайн исследования

Результаты и обсуждение

На основании данных относительного снижения GLS после окончания ХТ доксорубицином пациенты ($n = 100$) были разделены на две подгруппы: 1-ю ($n = 19$) и 2-ю ($n = 81$). Критерий КТ — относительное снижение $GLS > 12\%$ [6]. Распределение включенных в исследование факторов риска внутри подгрупп отражено в табл. 2.

Статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него зафиксированы только для показателя курения (ОШ — 4,14; 95 % ДИ (1,3—12,9)). Также наблюдали тенденции более высокого процентного отношения сTnI и NT-proBNP в 1-й подгруппе. Важно отметить, что все пациенты 1-й подгруппы после окончания ХТ получали кардиотропную терапию.

Таблица 2

Распределение факторов риска внутри 1-й и 2-й подгрупп пациентов после окончания ХТ доксорубицином

Фактор риска	1-я подгруппа ($n = 19$)	2-я подгруппа ($n = 81$)	p
Возраст старше 65 лет	1 (5,3 %)	10 (12,3 %)	$> 0,05$
Курение	7 (36,8 %)	10 (12,3 %)	$< 0,05$
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	6 (31,6 %)	27 (33,3 %)	$> 0,05$
АГ	5 (26,3 %)	30 (37,0 %)	$> 0,05$
Уровень сTnT, пг/мл*	1 (5,3 %)	10 (12,3 %)	$> 0,05$
Уровень сTnI, пг/мл**	3 (15,8 %)	6 (7,4 %)	$> 0,05$
Уровень NT-proBNP, пг/мл***	2 (10,5 %)	7 (8,6 %)	$> 0,05$

Примечания. *Количество пациентов, у которых уровень сTnT равен 100 пг/мл и выше.

**Количество пациентов, у которых уровень сTnI равен 14 пг/мл и выше.

***Количество пациентов, у которых уровень NT-proBNP равен 125 пг/мл и выше.

Через 12 мес. после окончания ХТ выборка претерпела изменения. 14 (73,7 %) пациентов 1-й подгруппы (этап после ХТ), которые в течение года получали кардиотропную терапию, были переведены во 2-ю подгруппу, поскольку показатель GLS вернулся к первоначальным значениям (этап до начала ХТ). У 5 (26,3 %) пациентов признаки ранней КТ сохранились. Из исследования исключили 10 женщин: 7 отказались от исследования, у 3 не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна. В связи с этим объем выборки уменьшился ($n = 90$). Изменилось число пациентов в 1-й ($n = 24$) и во 2-й ($n = 66$) подгруппах. Результаты анализа связи факторов риска с развитием КТ представлены в табл. 3.

Аналогично состоянию после окончания ХТ через 12 мес. наблюдали статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него для показателя «курение» (ОШ — 3,3; 95 % ДИ (0,9—11,6)). Однако в целом через 12 мес. после окончания ХТ отмечали вы-

раженные тенденции в отношении более частого наличия факторов риска: возраст старше 65 лет (ОШ — 1,4; 95 % ДИ (0,3—6,2)), ИМТ ≥ 30 кг/м² (ОШ — 1,6; 95 % ДИ (0,6—4,3)) и АГ в 1-й подгруппе (ОШ — 1,9; 95 % ДИ (0,7—5,0)). Касательно показателей сTnI, сTnT и NT-proBNP наблюдали тенденции более высокого процентного отношения во 2-й подгруппе.

В настоящее время выживаемость пациентов с РМЖ растет. В удаленном периоде развивается КТ, и это становится важной проблемой из-за числа случаев сердечно-сосудистых событий [8; 9]. Благодаря достижениям современной биомедицинской отрасли разработаны и успешно используются клинические рекомендации, позволяющие выявлять КТ на различных этапах, проводить ее лечение, что особенно важно, оценивать вероятность развития КТ. Существуют доступные калькуляторы ориентировочной стратификации сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами [4].

Распределение факторов риска внутри 1-й и 2-й подгрупп через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином

Фактор риска	1-я подгруппа (n = 24)	2-я подгруппа (n = 66)	p
Возраст старше 65 лет	3 (12,5 %)	6 (9,1 %)	> 0,05
Курение	6 (25,0 %)	6 (9,1 %)	< 0,05
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	10 (41,7 %)	20 (30,3 %)	> 0,05
АГ	10 (41,7 %)	18 (27,3 %)	> 0,05
Уровень сTnT, пг/мл*	0 (0,0 %)	3 (4,5 %)	> 0,05
Уровень сTnI, пг/мл**	1 (4,2 %)	7 (10,6)	> 0,05
Уровень NT-proBNP, пг/мл***	1 (4,2 %)	7 (10,6)	> 0,05

Примечания. *Количество пациентов, у которых уровень сTnT равен 100 пг/мл и выше.

**Количество пациентов, у которых уровень сTnI равен 14 пг/мл и выше.

***Количество пациентов, у которых уровень NT-proBNP равен 125 пг/мл и выше.

Клинические рекомендации затрагивают все когорты пациентов (низкий, средний и высокий риск развития КТ). План профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития КТ в группе высокого риска, включает обязательное наблюдение кардиологом (до, во время, после ХТ) и широкий спектр современных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии, что не показано пациентам в группах среднего и низкого риска.

Наиболее часто в источниках литературы и клинических рекомендациях выделяют такие факторы, как АГ, ИМТ более 30 кг/м², возраст старше 65 лет, уровни сердечных тропонинов (сTnI и сTnT) и уровень NT-proBNP, на основании которых пациентов распределяют в группы риска развития КТ до начала проведения ХТ. Согласно системе оценки базового риска (HFA-ICOS) в клинических рекомендациях пациентам с низким и средним риском КТ показано до начала и перед каждым последующим курсом ХТ выполнение ЭКГ. Однако у пациентов со средним риском применение дополнительных методов инструментальной диагностики сердечно-сосудистой патологии и наблюдение кардиологом осуществляются только по показаниям, в остальных случаях лечит врач-онколог. Непосредственно после окончания ХТ пациентам с низким и средним риском КТ обследование на предмет развития КТ не проводят. Через 12 мес. после окончания лечения в группе низкого риска комплексное обследование для выявления КТ (ЭхоКГ сердца, ЭКГ, тропонины и NT-proBNP) проводят при наличии жалоб со стороны сердечно-со-

судистой системы или изменений показателей ЭКГ. Напротив, в группе среднего риска такое обследование рекомендуется, но не является обязательным.

По данным Н. J. Vews и соавт., о начале развития нарушений систолической функции миокарда свидетельствует относительное снижение GLS (%) на этапе через 3 мес. после окончания ХТ доксорубицином [10]. Это является предиктором более серьезных последствий через 12 мес. после ХТ. В то же время М. S. Alrman и соавт. подчеркивают, что снижение GLS стоит рассматривать как маркер ухудшения функции миокарда на любом временном отрезке с момента начала ХТ с использованием антрациклинов [11]. Оценка этого показателя не входит в перечень обязательных обследований для пациентов из групп низкого и среднего риска развития КТ и выполняется только при наличии признаков кардиотоксического эффекта [4; 6].

В рамках настоящего проспективного исследования ранняя КТ на основании данных ЭхоКГ (относительное снижение GLS (> 12 %)) диагностирована у 19 (19 %) пациентов из 100 включенных в исследование после окончания ХТ доксорубицином. Полученные результаты показали, что частота встречаемости фактора курения статистически значимо выше в 1-й подгруппе и его наличие связано с риском развития КТ после окончания ХТ доксорубицином. В то же время связь между КТ и АГ, ИМТ более 30 кг/м², возрастом старше 65 лет, уровнями сердечных тропонинов (сTnI и сTnI) и NT-proBNP непосредственно после

окончания ХТ не выявлена. Не у всех пациентов, входящих в 1-ю подгруппу, выявлен хотя бы один фактор риска; также 68,7 % пациентов после ХТ доксорубицином находились в группе низкого риска. При этом статистически значимо чаще ($p < 0,05$) АГ встречалась в когорте пациентов сохранившимися признаками ранней КТ через 12 мес. (ОШ — 6,8; 95 % ДИ (0,6—71,2)).

Через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином из исследования выбыли суммарно 10 пациентов, поэтому объем выборки составил 90 человек. Относительное снижение GLS ($> 12\%$) диагностировано у 24 из них. Статистически значимо чаще в 1-й подгруппе выявляли фактор риска «курение» ($p < 0,05$). Аналогично 1-й подгруппе после ХТ остальные включенные в исследование факторы риска через 12 мес. встречались не статистически значимо чаще по сравнению со 2-й подгруппой.

Через 12 мес. после окончания ХТ процент пациентов, у которых уровень биомаркеров в 1-й подгруппе превысил пороговые значения, был ниже, чем непосредственно после ХТ. Также на этой контрольной точке (через 12 мес.) отмечен более высокий процент пациентов 2-й подгруппы, уровень биомаркеров у которых превысил пороговые значения. Это может быть связано с назначением кардиотропной терапии пациентам 1-й подгруппы после окончания ХТ.

Оценка риска развития антрациклин-опосредованной КТ является важным элементом профилактических мероприятий, направленных на повышение качества и продолжительности жизни пациентов с установленным диагнозом РМЖ. В настоящее время накоплен большой объем данных о связи АГ, повышенного ИМТ, курения, возраста и иных факторов с риском развития КТ. В обзорной статье S. Qiu и соавт. приводится статистический анализ частоты развития поздней КТ и встречаемости факторов риска у этих когорт пациентов. Авторы сообщают о том, что факт наличия АГ и ИМТ более 30 кг/м^2 каждый по отдельности повышает риск развития поздней КТ приблизительно в 2 раза [12]. В работе H. Jin и соавт. сообщается о том, что курение на момент проведения ХТ доксорубицином также является фактором риска развития поздней КТ и повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности [13].

Пациентам когорт низкого и среднего риска до, а также непосредственно после и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином не показано проведение ЭхоКГ с оценкой динамики GLS как маркера ранней КТ. Однако у этих пациентов регистрируются случаи развития КТ. Вследствие чего наличие предикторов развития ранней КТ нужно для принятия специалистом решения о необходимости назначения дополнительных методов инструментальной диагностики, включающих оценку динамики (GLS, %) на фоне ХТ.

Таким образом, установлено, что курение (как фактор риска согласно HFA-ICOS) связано с развитием ранней КТ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов с РМЖ, относящихся к группам низкого и среднего риска. Данный фактор может быть использован для предсказания риска развития ранней КТ как непосредственно после, так и через 12 мес. с момента окончания ХТ. В то же время АГ не связана с развитием ранней КТ на этапе после и через 12 мес. с момента окончания ХТ, но может быть использована в качестве предиктора пролонгации КТ через 12 мес. у тех пациентов, у которых ранняя КТ была диагностирована непосредственно после окончания ХТ.

Исследование выполнено в рамках задания программы 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Инновационные технологии клинической медицины» 2023—2025 гг.

Контактная информация:

Карпуть Ирина Александровна — аспирант 1-й кафедры внутренних болезней.
Гродненский государственный медицинский университет.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.
Сл. тел. +375 29 789-75-40.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Early detection of cancer therapy cardiotoxicity by radionuclide angiography: an update / C. Valzania [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* — 2023. — Vol. 30, № 5. — P. 2104—2111.
2. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors [Electronic resource] / Z. Wang [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 10. — P. 1014400. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905625/>. — Date of access: 04.04.2024.
3. The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients with chronic myeloid leukaemia at high risk of cardiotoxicity / D. Di Lisi [et al.] // *ESC Heart Fail.* — 2022. — Vol. 9, № 3. — P. 1914—1919.
4. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and

Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2022. — Vol. 43, № 41. — P. 4229—4361.

5. Early and dynamic detection of doxorubicin induced cardiotoxicity by myocardial contrast echocardiography combined with two-dimensional speckle tracking echocardiography in rats [Electronic resource] / J. Zhang [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 9. — P. 1063499. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9880177/>. — Date of access: 04.04.2024.

6. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano [et al.] // *Ann. Oncol.* — 2020. — Vol. 31, № 2. — P. 171—190.

7. Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом / Е. Б. Петрова [и др.] // *Кардиология в Беларуси.* — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 333—343.

8. Breast Cancer and the Cardiovascular Disease: a narrative review / S. P. Cherukuri [et al.] // *Cureus.* — 2022. — Vol. 14, № 8. — P. e27917. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464354/>. — Date of access: 04.04.2024.

9. Cardiovascular disease risk in long-term breast cancer survivors: a population-based cohort study [Electronic resource] / A. Koric [et al.] // *Cancer.* — 2022. — Vol. 128, № 14. — P. 2826—2835. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026313/>. — Date of access: 04.04.2024.

10. Bews, H. J. Preventing broken hearts in women with breast cancer: a concise review on chemotherapy-mediated cardiotoxicity [Electronic resource] / H. J. Bews, L. Mackic, D. S. Jassal // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2023. — Dec 1. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38039515/>. — Date of access: 04.04.2024.

11. Longitudinal strain analysis for assessment of early cardiotoxicity during anthracycline treatment in childhood sarcoma: a single center experience [Electronic resource] / M. S. Alpman [et al.] // *Cancer Rep. (Hoboken).* — 2023. — Vol. 6, № 9. — P. e1852. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10480418/>. — Date of access: 04.04.2024.

12. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity [Electronic resource] / S. Qiu [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2021. — Vol. 8. — P. 736854. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8511483/>. — Date of access: 04.04.2024.

13. Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / H. Jin [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* — 2023. — Vol. 10. — P. 1101585. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892715/>. — Date of access: 04.04.2024.

Поступила 27.03.2024
Принята к печати 15.04.2024

¹А. А. ЧИСТЫЙ, ¹В. И. ТУРОМША, ²Н. С. ЧИСТАЯ-ДУБЕЙКО, ³Н. И. БУТЬКО, ¹О. О. РУММО

КЛАССИФИКАЦИЯ, КОДИРОВАНИЕ И ПАСПОРТИЗАЦИЯ СОСУДИСТЫХ АЛЛОГРАФТОВ

¹Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

²Минская центральная районная клиническая больница, Боровляны, Беларусь

³432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Цель исследования. Проанализировать опыт проведенных эксплантаций сосудистых аллографтов в Республике Беларусь и улучшить их эффективность.

Материал и методы. Исследование с 01.01.2010 по 31.12.2022 включает данные обо всех выполненных эксплантациях и имплантациях сосудистых аллографтов в Беларуси. В процессе исследования разработаны и внедрены: классификация, система кодирования и паспорттизации сосудистых аллографтов.

Результаты и обсуждение. За исследуемый промежуток времени в Республике Беларусь были выполнены эксплантации 1668 сосудистых аллографтов у 744 умерших доноров. Из эксплантированных сосудистых аллографтов 576 (34,53 %) были применены для выполнения трансплантаций, 1092 (65,47 %) — утилизированы.

Заключение. Разработка классификации, системы кодирования и паспорттизации сосудистых аллографтов позволила улучшить организационные подходы при трансплантации сосудов, что было доказано увеличением эффективности применения эксплантированных сосудистых аллографтов: артериального типа — с 9,54 до 82,55 % и венозного типа — с 4,29 до 58,82 %.

Ключевые слова: сосудистый аллографт, трансплантация сосудов, система кодирования, классификация, паспорт аллографта.

Objective. To analyze the experience of performed explantations of vascular allografts in the Republic of Belarus and to improve their results.

Materials and methods. The study covers the time period from January 1, 2010 to December 31, 2022 and includes data on all performed explantations and implantations of vascular allografts in the Republic of Belarus. A system of classification, coding and certification of vascular allografts were developed and introduced.

Results. During the study period, 1668 vascular allografts were explanted from 744 deceased donors in the Republic of Belarus. Of the explanted vascular allografts, 576 (34,53 %) were used for transplantation, 1092 (65,47 %) were disposed of.

Conclusion. The development of the system for coding, classification and certification of vascular allografts makes it possible to improve organizational approaches to vascular transplantation in Belarus, which has been proven to increase from 9,54 to 82,55 % of effectiveness of the use of explanted arterial types of vascular allografts and to increase from 4,29 to 58,82 % of effectiveness of the use of explanted venous type of vascular allografts.

Key words: vascular allograft, vascular transplantation, coding system, classification, allograft passport.

HEALTHCARE. 2024; 7: 51—58

CLASSIFICATION, CODING AND CERTIFICATION OF VASCULAR ALLOGRAPHS

A. A. Chysty, V. I. Turomsha, N. S. Chystaya-Dubeika, M. I. Butsko, O. O. Rummo

В ангиохирургии, кардиохирургии, трансплантологии, травматологии и онкологии остается нерешенной проблема лечения пациентов с осложненными формами сосудистой патологии, при которых применение таких классических вариантов, как аутогенные сосуды и синтетические сосудистые протезы для реконструкции магистрального участка сосудистого русла, либо невозможно, либо сопровождается высокой частотой осложнений [1—3]. К таким осложненным формам сосудистой патологии относятся: повторные артериальные реконструкции, протезирование

в бассейнах венозной и лимфатической систем, операции на малых артериях (диаметр меньше 6 мм), парапротезная сосудистая инфекция, формирование диализных доступов, обширные травматические повреждения и опухолевая инвазия магистральных сосудов. Альтернативный вариант в этих случаях — применение сосудистых аллографтов (СА) [4—8]. Сосудистый аллографт — артерия, вена, артериальный комплекс либо венозный комплекс, трансплантируемый реципиенту от донора того же биологического вида, но генетически не идентичного.

В Беларуси накоплен большой опыт применения СА, эксплантированных как от асистолических доноров в условиях отделов судебно-медицинской экспертизы, так и от доноров с констатированной смертью мозга в стерильных условиях операционных учреждений здравоохранения [9]. В 2017 г. после получения положительных результатов экспериментальных работ касательно возможности безопасной транспортировки, обработки, консервации и хранения СА в срок до 60 сут. было принято решение о создании Республиканского банка СА на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с целью увеличения доступности донорского материала для применения в лечении пациентов с осложненной сосудистой патологией [10—13]. С первых дней работы банка встала необходимость поиска решений некоторых специфических задач, а именно: классификация СА и принципы рационального подхода к типу и количеству забираемых СА у одного донора; кодирование СА с целью их уникальной идентификации для возможности ведения учета и отслеживания пути аллогraftа от донора к реципиенту; документальное сопровождение СА от момента забора у донора до момента имплантации реципиенту.

Материал и методы

Исследование с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2022 г. включает данные обо всех выполненных операциях эксплантации и имплантации СА в Республике Беларусь. Исследование начинается именно с 2010 г. (так как все эксплантации СА стали строго фиксироваться соответствующими законодательными актами), с момента вступления в силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 4 января 2010 г.

Расшифровка типов сосудистых аллогraftов

Тип СА	Морфологическая структура сосудистого аллогraftа (описание типов)
1	Аорто-торакальный комплекс
2	Аорто-абдоминальный комплекс
3	Бифуркационный подвздошно-бедренный артериальный комплекс
4	Чревной ствол
5 d/s	Плече-луче-локтевой артериальный комплекс
6 d/s	Бедренно-подколенный артериальный комплекс
7 d/s	Подколенно-берцовый артериальный комплекс
8 d/s	Большая подкожная вена
9 d/s	Подвздошно-бедренный венозный комплекс
10	Нижняя полая вена с подвздошными венами

№ 2 «Об утверждении Инструкции о порядке забора органов у умершего донора». Все СА были получены от умерших доноров с констатированной смертью мозга во время мультиорганных заборов в стерильных условиях операционных государственных организаций здравоохранения.

На основании анализа опыта выполненных операций эксплантации СА были разработаны и внедрены в клиническую практику классификация, система кодирования и паспортизации СА.

Классификация сосудистых аллогraftов. Все разновидности эксплантируемых, а затем и имплантируемых СА предлагается разделять на 10 типов [14; 15]. Каждому типу соответствует расшифровка с использованием терминологии Международной анатомической номенклатуры (*Terminologia Anatomica*, 1998 [16]). На рис. 1 дано графическое представление типов СА, в таблице — морфологическое описание типов СА в соответствии с предлагаемой классификацией.

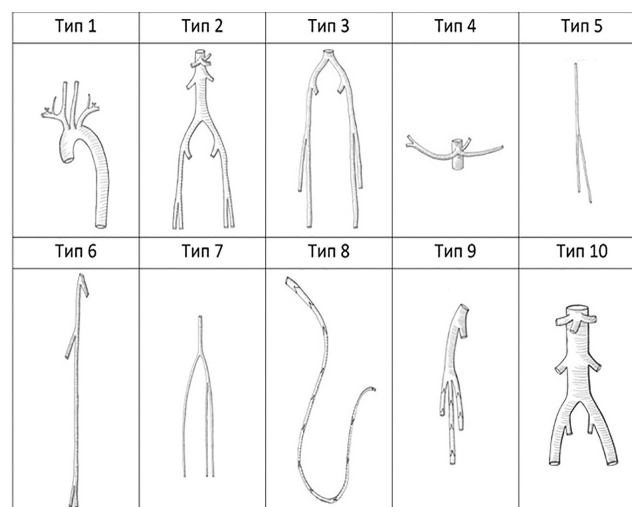


Рис. 1. Классификация сосудистых аллогraftов

Система кодирования сосудистых аллографтов. Наличие системы кодирования аллографтов является одним из необходимых условий при работе с донорскими тканями, она обеспечивает возможность их уникальной идентификации. Развитие подхода национальных и международных стандартов кодирования опирается на более длительный и консолидированный опыт в области переливания крови [17]. В настоящее время отсутствует единый стандарт кодирования донорских тканей, что подтверждается наличием различных подходов, используемых как в разных странах, так и в разных тканевых банках внутри одной страны. Наиболее распространенной в мировой практике системой кодирования донорских тканей является система ISBT 128 (International Society of Blood Transfusion), которая охватывает кровь, клетки, ткани, человеческое молоко и продукты из органов, определяя их как «медицинские изделия человеческого происхождения» [18; 19]. ISBT 128 изначально была создана в 1994 г. как система для кодирования продуктов крови человека американской некоммерческой организацией International Council for Commonality in Blood Banking Automation (ICCBBA) и на данный момент используется банками тканей в США и некоторых странах Европей-

ского союза. Но просто взять и заимствовать ее нельзя, так как пользование ею возможно лишь в случае членства в ICCBBA, ежегодной уплаты членских взносов и наличия специальной аппаратуры для генерирования и считывания штрихкодов. Учитывая вышеизложенное, было принято решение о разработке собственной системы кодирования, которая сначала была апробирована во время работы с СА, а в последующем легла в основу кодирования всех донорских тканей человека. Система кодирования донорских тканей состоит из двух компонентов: идентификационного кода аллографта (ИКА) и индивидуального номера донора (ИНД), у которого этот аллографт был эксплантирован. Расшифровка и значения составляющих ИКА представлены на рис. 2, ИНД — на рис. 3.

Паспорт тканевого трансплантата. С целью организации единой системы учета, контроля качества и прослеживаемости донорских трансплантатов (аллографтов) был разработан и внедрен в клиническую практику специальный юридический документ — паспорт тканевого трансплантата, в котором отражается информация о видовых характеристиках, происхождении, методах контроля качества, условиях транспортировки и сроках годности аллографта.

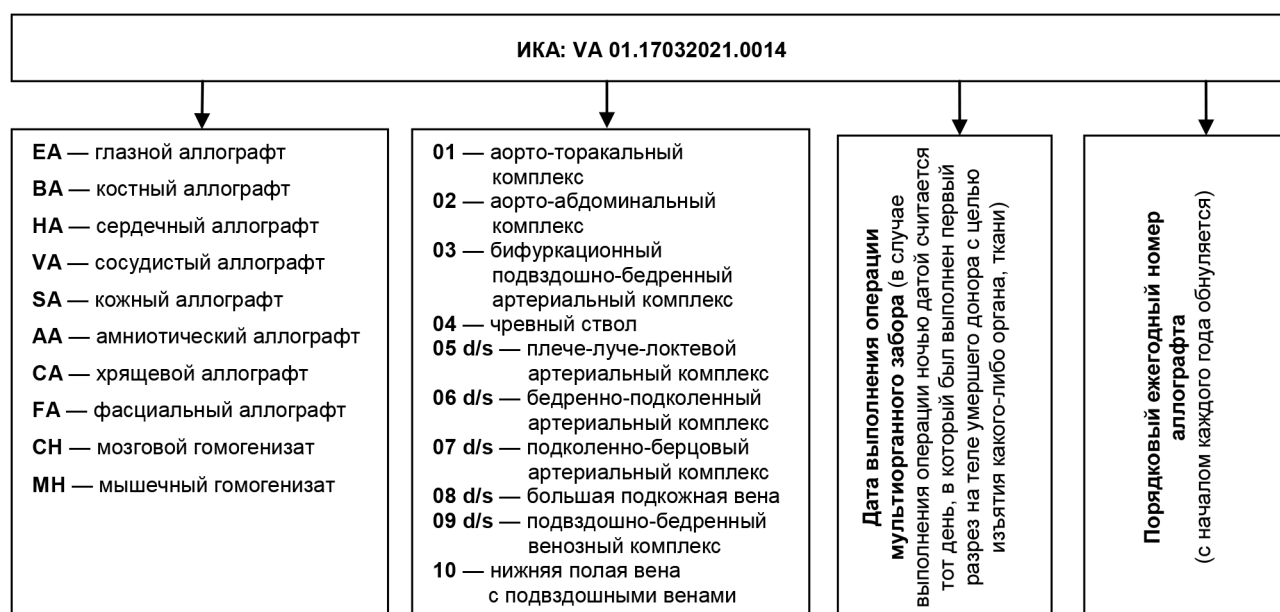


Рис. 2. Расшифровка и значения составляющих идентификационного кода аллографта

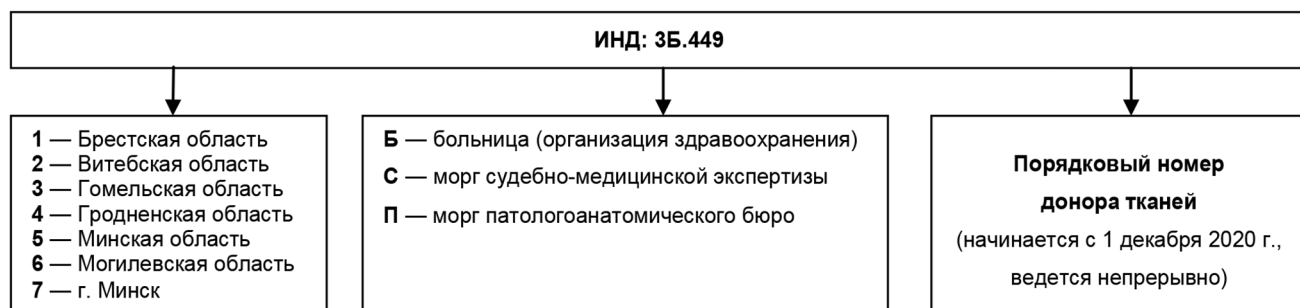


Рис. 3. Расшифровка и значения составляющих индивидуального номера донора

Паспорт был утвержден путем внесения изменений в постановление Минздрава Республики Беларусь от 4 января 2010 г. № 2 «Об утверждении Инструкции о порядке забора органов и (или) тканей у умершего донора с момента констатации смерти» (в редакции постановления от 2 июня 2022 г. № 49). Изменения отражены в главе 3, п. 11, абз. 3: «В случае забора тканей у умершего донора для последующей трансплантации оформляется паспорт тканевого биотрансплантата по форме согласно приложению 8. При заборе тканей у умершего донора в больничной организации или патологоанатомическом бюро (отделении) сторона А паспорта тканевого биотрансплантата вклеивается в медицинскую карту стационарного пациента реципиента на следующую за протоколом операции страницу. Сторона Б паспорта тканевого биотрансплантата направляется в течение трех рабочих дней после проведения трансплантации ткани в отделение «Тканевые биотрансплантаты»».

Результаты и обсуждение

С 1 января 2010 г. по 31 декабря 2022 г. включительно в Беларуси выполнена эксплантация 1668 СА у 744 умерших доноров. Из эксплантированных СА 576 (34,53 %) были использованы для выполнения трансплантаций, 1092 (65,47 %) — утилизированы. Эксплантационная активность по годам изображена на рис. 4.

Причины утилизации СА: 19 — несоответствие морфологическим критериям; 17 — обнаружение патогенной микрофлоры; 6 — нарушение условий хранения; 2 — обнаружение новообразования на патологоанатомическом вскрытии; 1073 — отсутствие необходимости в применении конкретного типа СА на протяжении безопасного срока его хранения.

Динамика эксплантируемых аллографтов по типам в соответствии с предлагаемой классификацией отражена на рис. 5.

Следует отметить, что во время проведения мультиорганного забора у одного донора возможно выполнение эксплантации только

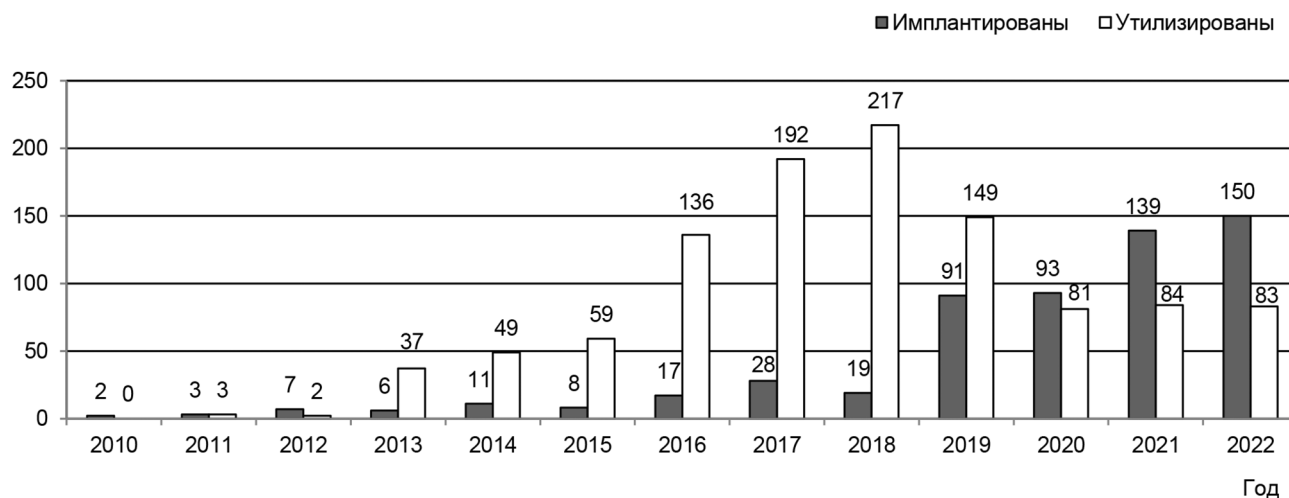


Рис. 4. Динамика эксплантационной и имплантационной активности применения сосудистых аллографтов в абсолютных числах с 01.01.2010 по 31.12.2022

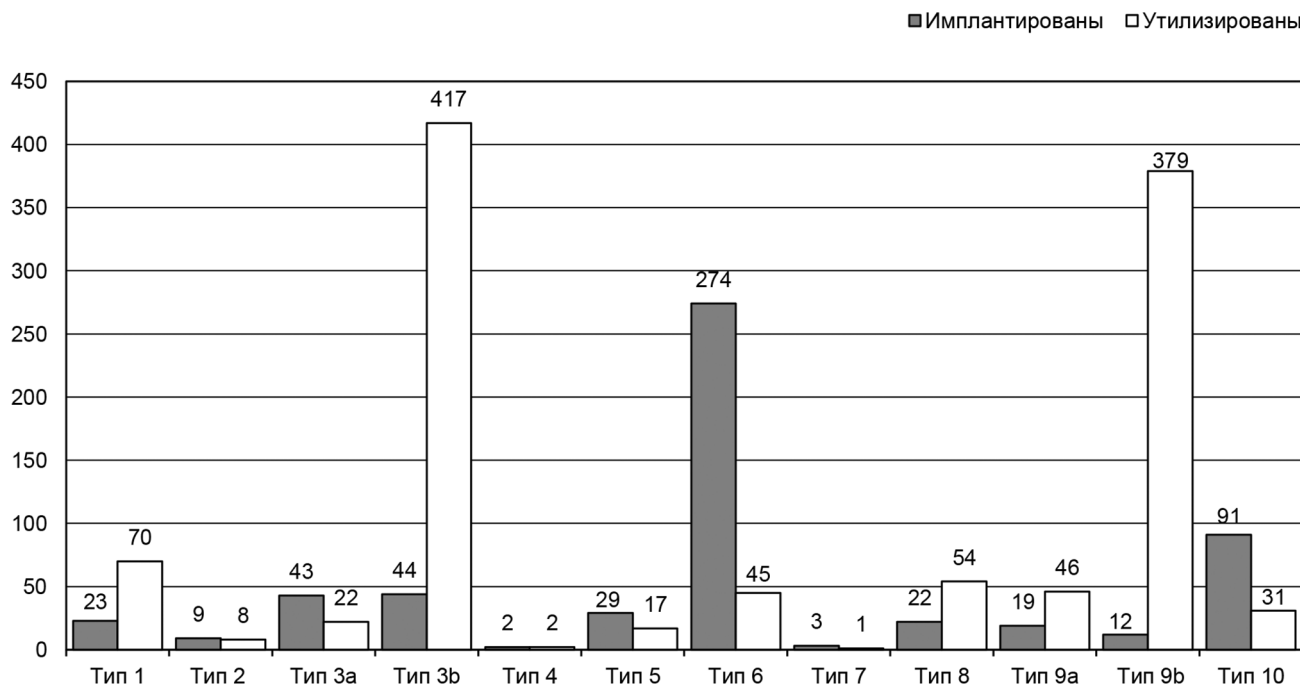


Рис. 5. Динамика эксплантированных сосудистых аллографтов по типам с 01.01.2010 по 31.12.2022

одного из трех типов артериальных аллографтов: либо типа 3b (подвздошных артерий в изолированном виде), либо типа 3a (бифуркационного подвздошно-бедренного артериального комплекса), либо 6 правого и 6 левого типов (линейных подвздошно-бедренно-подколенных артериальных комплексов). При этом для замещения у реципиента короткого линейного участка сосудистого русла подойдет любой из типов (но более предпочтительным является 3a, так как появляется возможность подобрать участок СА с опти-

мальным диаметром), для выполнения аорто-бедренного бифуркационного протезирования — только тип 3a, а для шунтирований или протезирований подвздошно/бедренно-подколенного сегмента — только тип 6. Анализ динамики эксплантационной и имплантационной активности применения различных типов артериальных аллографтов за весь период исследования показал, что:

— эффективность эксплантаций подвздошных артерий в изолированном виде (тип 3b) составила 9,54 % (рис. 6);

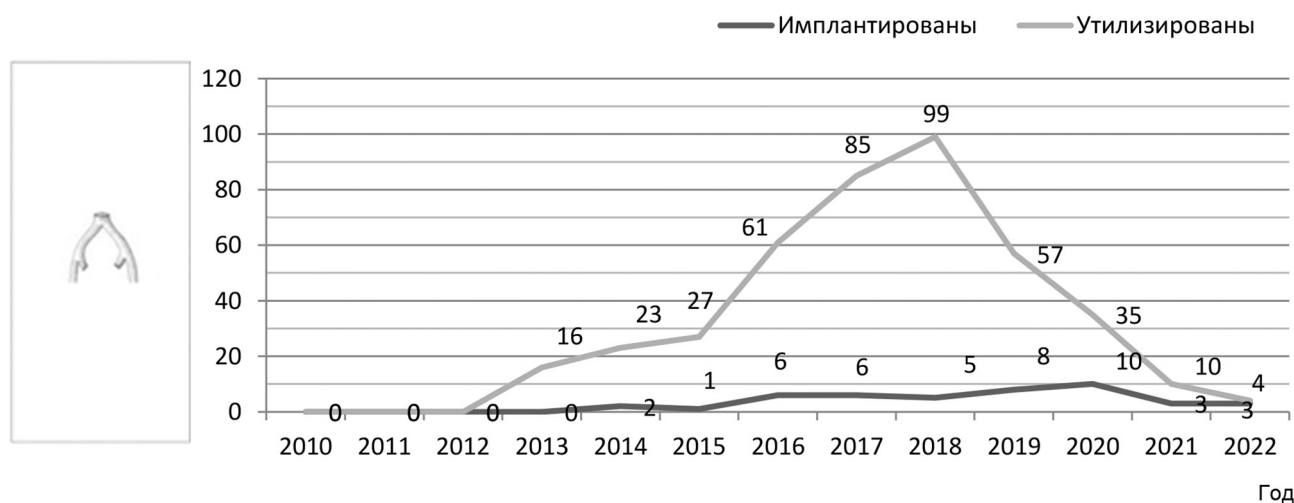


Рис. 6. Динамика эксплантаций и имплантаций подвздошных артерий в изолированном виде (тип 3b)

— суммарная эффективность эксплантаций бифуркационного подвздошно-бедренного артериального комплекса (тип 3а) и подвздошно-бедренно-подколенного артериального комплекса (тип 6) составила 82,55 % (рис. 7).

Аналогичная ситуация складывается и при эксплантации венозных аллографтов: во время проведения мультиорганного забора у одного донора возможно выполнение эксплантации только одного из трех типов венозных аллографтов: либо типа 9b (подвздошных вен в изолированном виде), либо 9а правого и 9а левого типов (линейных подвздошно-бедренных венозных комплексов), либо типа 10 (комплекса нижней полой вены с подвздошными венами). При этом для замещения у реципиента короткого линейного участка сосудистого русла подойдет как тип 9b, так и тип 9а

(более предпочтителен ввиду большей длины с перепадом различных диаметров СА), для выполнения протезирования нижней полой вены — только тип 10, для шунтирований или протезирований протяженного венозного сегмента либо наложения фистулы — только тип 9а. Анализ динамики эксплантационной и имплантационной активности применения различных типов венозных аллографтов за весь период исследования показал, что:

— эффективность эксплантаций подвздошных вен в изолированном виде (тип 9b) составила 4,29 % (рис. 8);

— суммарная эффективность эксплантации линейного подвздошно-бедренного венозного комплекса (тип 9а) и комплекса нижней полой вены с подвздошными венами (тип 10) составила 58,82 % (рис. 9).

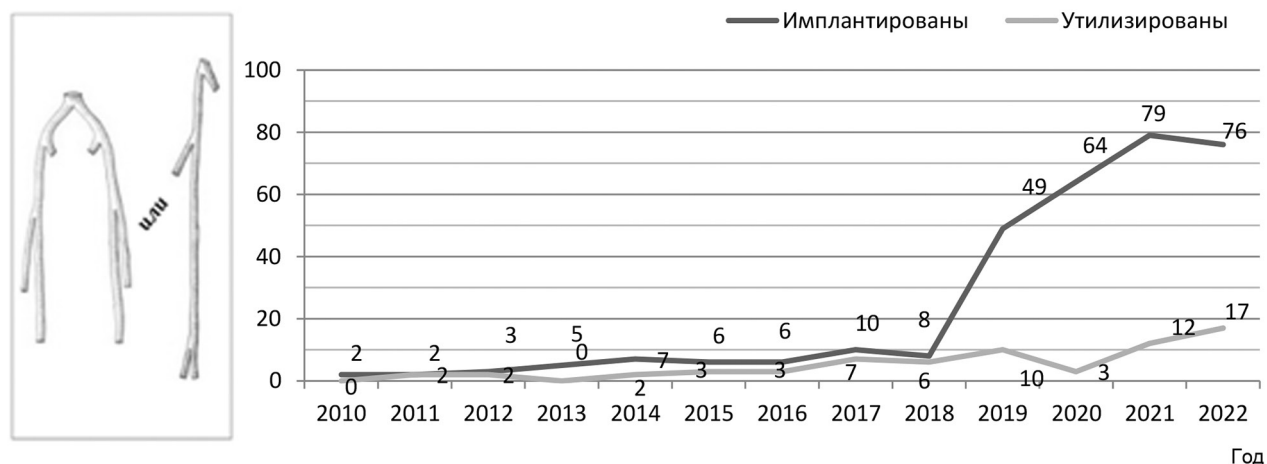


Рис. 7. Динамика эксплантаций и имплантаций бифуркационного подвздошно-бедренного артериального комплекса (тип 3а) и подвздошно-бедренно-подколенного артериального комплекса (тип 6)

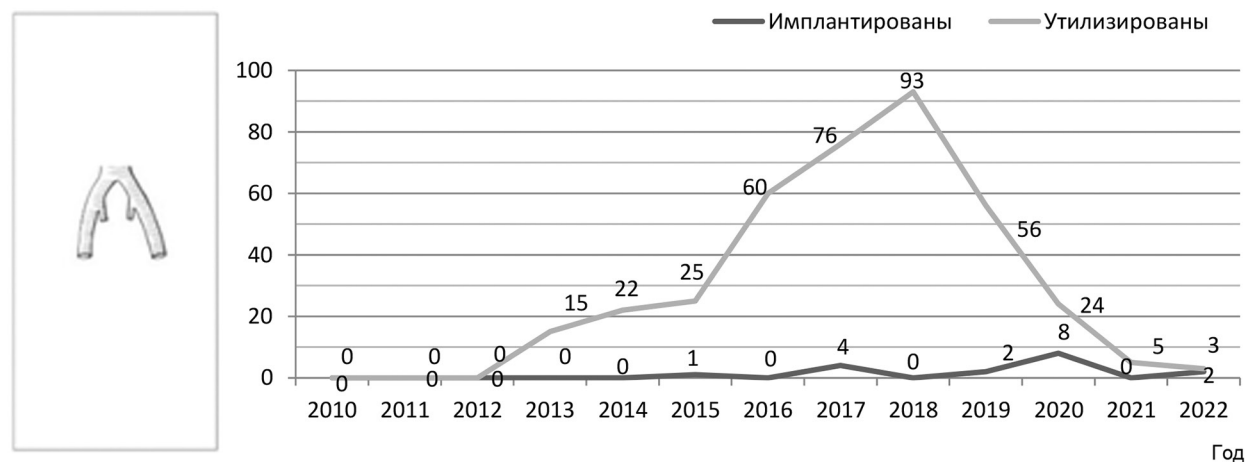


Рис. 8. Динамика эксплантаций и имплантаций подвздошных вен в изолированном виде (тип 9b)

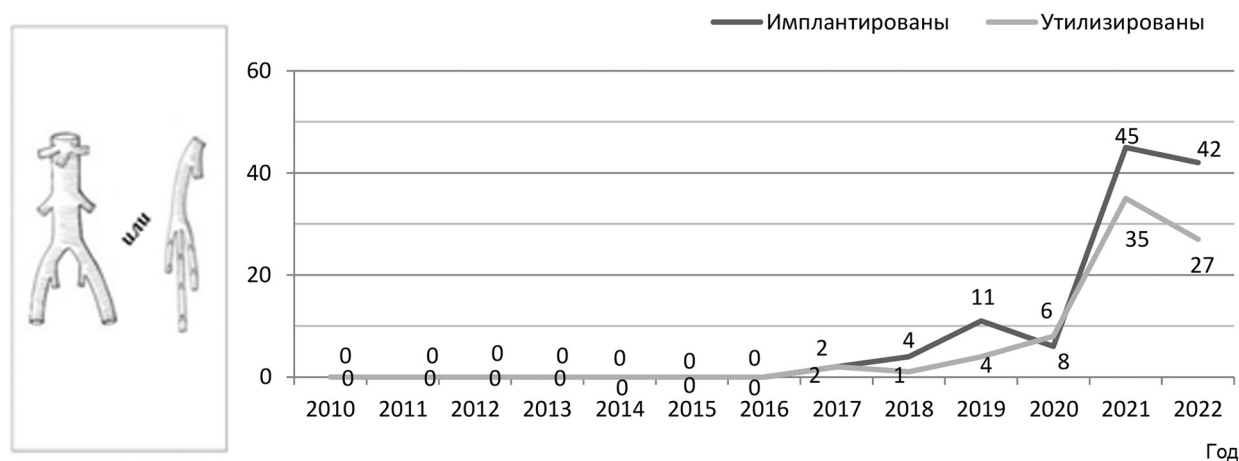


Рис. 9. Динамика эксплантаций и имплантаций линейного подвздошно-бедренного венозного комплекса (тип 9а) и комплекса нижней полой вены с подвздошными венами (тип 10)

Таким образом, разработанная классификация СА, включающая 10 типов сосудистых комплексов различной анатомической конфигурации, улучшает взаимодействие между трансплантационными координаторами, отвечающими за скрининг доноров, врачами-трансплантологами, выполняющими мультиорганные заборы органов и тканей, сотрудниками тканевых банков, занимающимися хранением и распределением донорских сосудов, и хирургами, непосредственно выполняющими реконструктивные операции с применением СА. Система кодирования донорских тканей позволяет проводить их отслеживание от донора к реципиенту и обратно, при этом обеспечивая соблюдение защиты персональных данных и конфиденциальности. Разработанный и утвержденный паспорт тканевого трансплантата стал основным юридическим документом, позволившим организовать: учет эксплантируемых донорских сосудов, отслеживание законности применения донорского материала, возможность учета и проведения анализа вероятных причин возникновения побочных реакций, нежелательных явлений и осложнений у реципиентов. Анализ динамики эксплантационной и имплантационной активности применения различных типов СА с 01.01.2010 по 31.12.2022 показал, что отказ от эксплантации подвздошных артерий в изолированном виде (что ранее являлось рутинной практикой) в пользу эксплантации либо бифуркационного подвздошно-бедренного артериального комплекса (тип 3), либо

двух подвздошно-бедренно-подколенных артериальных комплексов (тип 6) приводит к увеличению эффективности эксплантации СА с 9,54 до 82,55 %; отказ от эксплантации подвздошных вен в изолированном виде (что ранее являлось рутинной практикой) в пользу эксплантации либо двух подвздошно-бедренных венозных комплексов (тип 9), либо комплекса нижней полой вены с подвздошными венами (тип 10) приводит к увеличению эффективности эксплантации СА с 4,29 до 58,82 %.

Контактная информация:

Чистый Андрей Александрович — зав. отделением «Тканевые биотрансплантаты».

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220087, г. Минск.

Сл. тел. +375 33 631-11-63.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. А. Ч., О. О. Р.

Сбор и обработка материала: Н. С. Ч-Д.

Написание текста: А. А. Ч., Н. С. Ч-Д.

Редактирование: Н. И. Б., В. И. Т., О. О. Р.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prosthetic graft infection after descending thoracic/thoracoabdominal aortic aneurysmectomy: management with in situ arterial allografts / E. Kieffer [et al.] // J. Vasc. Surg. — 2001. — № 33. — P. 671—678.
2. Treatment of vascular graft infection by in situ replacement with cryopreserved aortic allografts: an experimental study / C. Knossalla [et al.] // J. Vasc. Surg. — 1998. — № 27. — P. 689—698.
3. Use of cryopreserved arterial homografts for management of infected prosthetic grafts: a multicentric study / R. Verhelst [et al.] // Ann. Vasc. Surg. — 2000. — № 14. — P. 602—607.

4. Применение трупных венозных аллогraftов в резекционной хирургии печени и поджелудочной железы / А. Е. Щерба [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2016. — Т. 21, № 2. — С. 32—38.
5. Banking and distribution of large cryopreserved arterial homografts in Brussels: assessment of 4 years of activity by the European Homograft Bank with reference to implantation results in reconstruction of infected arterial prostheses and mycotic aneurysms / Y. A. Goffin [et al.] // *Vascular Surgery*. — 1998. — № 32. — P. 19—32.
6. Использование сосудистых аллогraftов / К. М. Романчук [и др.] // *Здравоохранение*. — 2017. — № 8. — С. 39—45.
7. Dodd, F. What tissue bankers should know about the use of allograft blood vessels? / F. Dodd // *Cell Tissue Bank*. — 2010. — № 11. — P. 3—11.
8. Ten-year experience with cryopreserved vascular allografts in the Croatian Cardiovascular Tissue Bank / M. Golemovic [et al.] // *Cell Tissue Bank*. — 2022. — № 23. — P. 807—824.
9. Романович, А. В. Хирургическое лечение пациентов с инфицированными синтетическими протезами в аорто-бедренной позиции с использованием сосудистых аллогraftов : дис. ... канд. мед. наук / А. В. Романович. — М., 2019. — 96 с.
10. Метод гипотермической бесперфузионной консервации сосудистых аллогraftов в растворе RPMI 1640 / С. И. Кривенко [и др.] // *Новости медико-биологических наук*. — 2023. — Т. 23, № 2. — С. 77—83.
11. Moore, G. E. Culture of Normal Human Leukocytes / G. E. Moore, R. E. Gerner, H. Addison Franklin // *JAMA*. — 1967. — Vol. 199, № 8. — P. 87—92.
12. Meenakshi, A. Cell culture media : a review / A. Meenakshi // *Mater Methods*. — 2013. — Vol. 3. — P. 175—203.
13. Cell culture: history, development and prospects / C. O. Rodriguez-Hernandez [et al.] // *Int. J. Curr. Res. Aca. Rev.* — 2014. — Vol. 2, № 12. — P. 188—200.
14. Метод эксплантации сосудистых аллогraftов во время мультиорганного забора у умершего донора : инструкция по применению № 061-0623 / О. О. Руммо [и др.]. — Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2023. — 18 с.
15. Метод трансплантации сосудистых аллогraftов у пациентов с травмами и заболеваниями системы кровообращения : инструкция по применению № 070-0723 / О. О. Руммо [и др.]. — Минск: Министерство здравоохранения Республики Беларусь, 2023. — 17 с.
16. International Federation of Associations of Anatomists [Electronic resource]. — Mode of access: <https://ifaa.net/>. — Date of access: 01.05.2024.
17. EDQM. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application. — 5th ed. — Strasbourg, France : European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe, 2022. — 702 p.
18. Ashford, P. ISBT 128 Standard for Coding Medical Products of Human Origin / P. Ashford, M. Delgado // *Transfus. Med. Hemother.* — 2017. — Vol. 44. — P. 386—390.
19. Strong, D. M. Coding and traceability for cells, tissues and organs for transplantation / D. M. Strong, N. Shinozaki // *Cell Tissue Bank*. — 2010. — Vol. 11. — P. 305—323.

Поступила 21.01.2024

Принята к печати 17.05.2024

А. В. КУЗЬМЕНКОВА, Е. Г. АСИРЯН

СОСТОЯНИЕ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Распространенность стоматита у детей достигает 60—70 % от всех заболеваний слизистой оболочки ротовой полости, физиологическое развитие которой в различные возрастные периоды тесно связано с изменениями местного иммунитета. Дисфункция последнего наблюдается при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта.

Цель исследования. Изучить состояние мукозального иммунитета, выявить возрастные различия в зависимости от стадии гистохимического и физико-иммунологического развития у детей с хроническим стоматитом.

Материал и методы. В исследовании участвовали 120 пациентов в возрасте 4—18 лет обоих полов. Диагноз поставлен на основании жалоб, данных анамнеза и клинического обследования.

1-я группа (42 человека) включала пациентов с хроническим стоматитом в стадии первичного формирования слизистой оболочки (4—7 лет).

2-я группа (38 человек) объединила детей с этой же патологией в стадии вторичного формирования слизистой оболочки (8—18 лет).

Дети без общесоматических заболеваний и без заболеваний слизистой оболочки полости рта в анамнезе включены в группы сравнения: 3-я группа (20 человек) — дети в возрасте 4—7 лет; 4-я группа (20 человек) — дети в возрасте 8—18 лет. Группы сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

Иммуноферментный и биохимический анализы ротовой жидкости включали оценку уровней лизоцима, лактоферрина, лактопероксидазы, миелопероксидазы, α -амилазы, иммуноглобулина М и секреторного иммуноглобулина А.

Результаты. Выявлено, что у детей 3-й и 4-й групп имелись статистически значимые различия в изученных показателях. У детей 3-й группы уровень миелопероксидазы выше на 122,91 $\mu\text{л}$ ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем данного фермента у детей 4-й группы. Уровни лизоцима, лактоферрина, α -амилазы и секреторного иммуноглобулина у детей старшего возраста статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с таковыми показателями у детей 4—7 лет.

При изучении показателей у детей с хроническим стоматитом и здоровых детей выявлено, что в 1-й группе установлены уровни лизоцима — 2,19 нг/мл , лактоферрина — 11,73 нг/мл , секреторного иммуноглобулина А — 12,46 нг/мл , что статистически значимо отличается от уровней данных показателей у здоровых детей того же возраста ($p < 0,05$).

Во 2-й группе уровень лактоферрина равен 8,85 нг/мл , что достоверно ниже уровня данного показателя в группе сравнения ($p < 0,05$), а уровень лизоцима составил 1,51 [0,78; 5,23] нг/мл , который статистически значимо отличался от уровня лизоцима у пациентов группы сравнения такого же возраста ($p < 0,01$). В обеих группах пациентов с хроническим стоматитом уровень миелопероксидазы статистически значимо отличался от уровня данного показателя у детей группы сравнения ($p < 0,05$). Так, у детей 1-й группы уровень миелопероксидазы составил 361,21 $\mu\text{л}$, у детей 2-й группы — 431,11 $\mu\text{л}$.

Заключение. Проанализированы полученные показатели мукозального иммунитета при хроническом стоматите в разных возрастных группах, выявлены изменения, отражающие дисфункцию местного иммунитета. Иммунологические изменения зависят от возраста ребенка в зависимости от стадии развития слизистой оболочки ротовой полости.

Ключевые слова: дети, стоматит, лизоцим, лактоферрин, лактопероксидаза, миелопероксидаза, секреторный иммуноглобулин А, иммуноглобулин М.

The prevalence of stomatitis in children reaches 60—70 % of all diseases of the oral mucosa. The physiological development of the oral mucosa at different age periods is closely related to changes in local immunity, dysfunction of which is observed in chronic diseases of the oral mucosa.

Objective. Studying the state of mucosal immunity, identifying age-related differences depending on the stage of histochemical and physical-immunological development in children with chronic stomatitis.

Materials and methods. The study involved 120 pediatric patients aged 4—18 years, of both sexes. The diagnosis is made on the basis of complaints, anamnesis and clinical examination. First group ($n = 42$) included patients with chronic stomatitis in the stage of primary formation of the mucous membrane (4—7 years), second group ($n = 38$) included children with the same pathology in the stage of secondary formation of the mucous membrane (8—18 years). The control groups included healthy children aged 4—7 years (third group, $n = 20$) and 8—18 years old (fourth group, $n = 20$). The groups

were comparable by gender and age ($p > 0,05$). Enzyme immunosorbent and biochemical analysis of oral fluid included assessment of the levels of lysozyme, lactoferrin, lactoperoxidase, myeloperoxidase, alpha-amylase, immunoglobulin M and secretory immunoglobulin A.

Results. The study revealed that healthy children aged 4—7 years and 8—18 years had statistically significant differences in the studied indicators. In children aged 4—7 years, the level of myeloperoxidase is higher by 122,91 u/l ($p < 0,05$) compared to the level of this enzyme in children 8—18 years old. In older children, the levels of lysozyme, lactoferrin, alpha-amylase and secretory immunoglobulin are statistically significantly higher ($p < 0,05$) compared to children 4—7 years old.

When studying the indicators in children with chronic stomatitis and healthy children, it was revealed that in the group of young children the level of lysozyme was 2,19 ng/ml, lactoferrin 11,73 ng/ml, secretory immunoglobulin A 12,46 ng/ml, which was statistically significantly different from children of the control group of the same age ($p < 0,05$). In the older age group, the level of lactoferrin was 8,85 ng/ml, which was significantly lower than the control group ($p < 0,05$), and the level of lysozyme was 1,51 [0,78; 5,23] ng/ml, which was statistically significantly different from patients in the control group of the same age ($p < 0,01$). In both age groups of patients with chronic stomatitis, the level of myeloperoxidase was statistically significantly different from the control group ($p < 0,05$), so in children aged 4—7 years the level of myeloperoxidase was 361,21 u/l, and in children 8—18 years 431,11 u/l.

Conclusion. When analyzing the obtained indicators of mucoprotective immunity in chronic stomatitis in different age groups, changes were revealed that reflected the dysfunction of local immunity. However, the nature of the changes does not always coincide in children 4—7 years old and 8—18 years old. For example, the change in lysozyme had statistically significant differences in both age groups from the control groups, however, in young children there was an increase, while in 8—18 years old there was a decrease in this factor relative to the control group. At the same time, in healthy children 8—18 years old, this figure is significantly higher than in the control group 4—7 years old, which is probably due to the development of the immune system, a change in the stages of histochemical and physicoimmunological development, and an improvement in the functions of mucosal immunity with age.

Key words: children, stomatitis, lysozyme, lactoferrin, lactoperoxidase, myeloperoxidase, secretory immunoglobulin A, immunoglobulin M.

HEALTHCARE. 2024; 7: 60—65

THE STATE OF MUCOSAL IMMUNITY IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CHRONIC STOMATITIS

A. V. Kuzmiankova, E. G. Asiryan

Распространенность стоматита у детей достигает 60—70 % от всех заболеваний слизистой оболочки ротовой полости. Хронизация данного заболевания приводит к увеличению сроков, частоте его проявления и, следовательно, к росту экономических затрат на лечение данных пациентов. Изучение мукозального иммунитета, выявление его сдвигов позволяет корректировать используемые методы лечения, разрабатывать варианты медицинской профилактики, что способствует сокращению количества и длительности рецидивов.

Являясь первичным звеном пищеварительной и дыхательной систем, слизистая оболочка полости рта у детей подвержена травматизации и атаке вирусной, бактериальной и грибковой инфекций. Защиту организма от воздействия микробных патогенов, токсинов, инородных частиц, опухолевых клеток и аутоиммунных процессов обеспечивает система иммунитета, являющаяся неотъемлемой частью организма. Функционирование иммунной системы и защитного барьера от вторжения вредных агентов способствует поддержанию биологического равновесия. На молекулярном уровне эта система должна быть способна дифференцировать «свое» и «чужое», сохраняя индивидуальность организма [1].

Иммунологический статус полости рта опосредован как врожденными, так и приобретенными свойствами [2]. Врожденный иммунитет в полости рта обеспечивает замедление и приостановление процессов жизнедеятельности микроорганизмов. Неповрежденная слизистая оболочка выступает механическим барьером, который большинство микроорганизмов не способны преодолеть [2; 3].

Постоянное выделение слюны является неспецифическим защитным механизмом, обеспечивающим очищение слизистой оболочки полости рта от большого количества микроорганизмов. Вода составляет 99 % слюны, оставшийся 1 % представлен органическими и неорганическими молекулами, включая все защитные компоненты (ферменты, лейкоциты, лизоцим, бета-лизины, комплемент), попадающие из крови в ротовую жидкость [4]. Мукозальный иммунитет обеспечивает первую линию защиты от различных инфекционных агентов [3].

Лизоцим — это фермент, который представляет собой обширную группу низкомолекулярных белков, хорошо растворимых в воде и буферных растворах при всех значениях pH. Защитные свойства лизоцима проявляются

в способности расщеплять гликозидные связи бактериальных пептидогликанов, что и обуславливает его антимикробное действие. Этот фермент принимает участие в процессах регуляции проницаемости тканевых барьеров, регенерации и заживлении ран полости рта. В слюну лизоцим попадает в результате активной секреции мононуклеарными фагоцитами, а также в результате разрушения полиморфно-ядерных лейкоцитов, которые содержат его в большом количестве [5].

Лактоферрин представляет собой железо-содержащий транспортный белок, бактериостатическое действие которого связано с его способностью конкурировать с бактериями за железо дыхательных ферментов. Синтезируется лактоферрин гранулоцитами [6].

Существуют две основные пероксидазы слюны, а именно лактопероксидаза и миелопероксидаза. Лактопероксидаза продуцируется слюнными железами, в то время как миелопероксидаза продуцируется нейтрофилами полости рта. Миелопероксидаза также присутствует в жидкости зубодесневой борозды. Лактопероксидаза и миелопероксидаза катализируют окисление ионов тиоцианатов пероксидом водорода, что ведет к образованию гораздо более активного в отношении бактерицидных и фунгицидных свойств агента, а именно гипотиоцианата [7].

Значительную роль в иммунной защите играют иммуноглобулины. В организме человека иммуноглобулин А (IgA) представлен в виде двух фракций: сывороточной, обеспечивающей местный иммунитет, и секреторной (содержащейся в молоке, секретах кишечного и респираторного тракта, слюне, слезной жидкости), создающей вместе с неспецифическими факторами иммунитета защиту слизистых оболочек от микроорганизмов и вирусов. Этот фактор осуществляет защитные функции посредством взаимодействия с различными рецепторами иммунной системы, что предохраняет слизистые оболочки от проникновения микроорганизмов в ткани. Секреторный IgA (sIgA) связывает токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность. Он действует в качестве агглютинатора микроорганизмов и нейтрализатора токсинов, ингибируя связывание вирусов и бактерий с поверхностью слизистых оболочек и таким образом ингибируя репликацию. Уровень sIgA определяет

устойчивость слизистой оболочки к развитию патологических процессов [1].

Иммуноглобулин М (IgM) является белком острой фазы воспаления, который вырабатывается при первичном столкновении организма с бактериальной, вирусной, грибковой, паразитарной инфекциями. Этот фактор иммунитета синтезируется и начинает взаимодействовать с инфекцией достаточно быстро, в первые дни после проникновения ее в организм. В первые дни/недели после инфицирования его количество растет, затем постепенно снижается и вовсе исчезает [1].

Цель исследования — изучить состояние мукозального иммунитета, выявить возрастные различия в зависимости от стадии гистохимического и физико-иммунологического развития у детей с хроническим стоматитом.

Материал и методы

В 2021—2023 г. на базе филиала № 1 детской стоматологической поликлиники г. Витебска проведено исследование, в котором приняли участие 120 детей в возрасте 4—18 лет обоих полов. Диагноз пациентам, участвовавшим в исследовании, ставили на основании жалоб ребенка или его представителей (родителей, родственников), данных анамнеза и клинического обследования: осмотр челюстно-лицевой области, осмотр полости рта с применением основных и дополнительных методов обследования.

Строение слизистой оболочки ротовой полости у детей зависит от возраста соответственно стадиям иммуногистохимического развития, что влечет специфические функциональные черты [1]. На основании этого дети, принявшие участие в исследовании, разделены на группы.

1-я группа (42 человека) включала пациентов с хроническим стоматитом в стадии первичного формирования слизистой оболочки (4—7 лет).

2-я группа (38 человек) — дети с этой же патологией в стадии вторичного формирования слизистой оболочки (8—18 лет). Длительность заболевания, при котором наблюдалось рецидивирование у пациентов 1-й группы, составила 1—2 года, у пациентов 2-й группы — более 3 лет.

Группы сравнения (40 человек) составили дети без общесоматических заболеваний и без заболеваний слизистой оболочки

полости рта в анамнезе, которые обратились в детскую стоматологическую поликлинику с целью профилактического осмотра: 3-я группа (20 человек) — дети от 4 до 7 лет; 4-я группа (20 человек) — пациенты от 8 до 18 лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$) (табл. 1).

Забор ротовой жидкости проводили на момент первичной консультации в утренние часы (с 8:00 до 10:00) натощак или не ранее чем через 1,5—2 ч после приема пищи, получив от законных представителей информированное согласие (протокол этического комитета от 26 марта 2021 г. № 2). Забор смешанной слюны проводили без стимуляции в течение 5 мин путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку. Объем ротовой жидкости для исследования составил 20 мл и более. Пробирку центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 8000 об/мин и отделяли надосадочную жидкость (супернатант). Образцы ротовой жидкости хранили до проведения исследований при температуре -20°C .

Иммуноферментный и биохимический анализы ротовой жидкости включали оценку уровней α -амилазы, лизоцима, лактопероксидазы, миелопероксидазы, IgM и sIgA.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Для описания количественных признаков использовали показатели описательной статистики. Для выбора способа описания количественного признака устанавливали вид распределения изучаемого признака. Для принятия решения о виде распределения применяли критерий Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественные параметры представляли в виде среднего значения (M) и среднеквадратического отклонения (s). В том случае когда статистические исследования числовых характеристик переменных свидетельствуют, что они имели распределение, отличное от нормального, ми-

нимальное и максимальное значения имеют неравное удаление от среднего значения для каждой переменной, для описания полученных данных использовали медиану и интерквартильный интервал ($Me [25\%; 75\%]$). Сравнение двух независимых переменных с нормальным распределением проводили с помощью t -критерия Стьюдента, зависимых — T -критерия для парных выборок.

Результаты и обсуждение

При сопоставлении иммунологических показателей мукозального иммунитета у детей 3-й и 4-й групп выявлены различия в изученных показателях. Так, уровни лизоцима, лактоферрина и α -амилазы были статистически значимо выше у детей старшей возрастной группы ($p < 0,01$). У детей 4—7 лет уровень миелопероксидазы был достоверно выше по сравнению с уровнем данного показателя у детей в возрасте 8—18 лет ($p < 0,01$). Уровень sIgA у детей старшей возрастной группы был достоверно выше по сравнению с детьми младшего возраста ($p < 0,05$) (табл. 2).

В результате изучения мукозального иммунитета у детей 1-й группы уровень лизоцима составил 2,19 [0,68; 5,17] нг/мл, тогда как у детей 3-й группы этот показатель достоверно ниже — 0,85 [0,27; 0,97] нг/мл ($p_{1-3} < 0,05$). Все данные представлены в табл. 3.

В 1-й группе уровень лактоферрина составил 11,73 [4,17; 15,19] нг/мл, что достоверно выше, чем в 3-й группе, — 6,63 [6,11; 14,25] нг/мл ($p_{1-3} < 0,05$).

В ротовой жидкости уровень лактопероксидазы был 7,81 [6,93; 9,29] нг/мл у пациентов 1-й группы, что статистически значимо не отличалось от уровня у здоровых пациентов такого же возраста ($p_{1-3} > 0,05$).

Уровень миелопероксидазы у пациентов 1-й группы составил 361,21 [330,14; 625,31] у/л, что статистически значимо отличалось от уровня

Таблица 1

Характеристика детей, включенных в обследование

Показатель	1-я группа Me [25 %; 75 %]	2-я группа Me [25 %; 75 %]	3-я группа Me [25 %; 75 %]	4-я группа Me [25 %; 75 %]
Возраст, лет	5 [5; 7]	13 [9; 16]	5 [5; 7]	14 [8; 17]
Пол:				
— муж.	22	17	11	8
— жен.	20	21	9	12

Т а б л и ц а 2

Уровни иммунологических показателей у здоровых детей

Показатель	3-я группа Me [25 %; 75 %]	4-я группа Me [25 %; 75 %]
Лизоцим, нг/мл	0,85 [0,27; 0,97]	3,58** [3,18; 19,58]
Латоферрин, нг/мл	6,63 [6,11; 14,25]	12,86** [3,94; 15,30]
Лактопероксидаза, нг/мл	7,84 [6,28; 8,65]	7,66 [7,33; 8,63]
Миелопероксидаза, u/l	198,08** [170,89; 302,94]	75,17 [67,11; 80,53]
α -амилаза, нг/мл	74,98 [73,16; 77,93]	194,19** [77,68; 217,50]
IgM, нг/мл	125,59 [74,53; 152,40]	135,47 [94,56; 158,65]
slgA, нг/мл	8,93 [6,94; 10,51]	12,20* [8,53; 14,47]

П р и м е ч а н и я: *достоверные отличия между группами, $p < 0,05$; **достоверные отличия между группами, $p < 0,01$.

Т а б л и ц а 3

Уровни иммунологических показателей у детей 1-й и 3-й групп

Показатель	1-я группа Me [25 %; 75 %]	3-я группа Me [25 %; 75 %]
Лизоцим, нг/мл	2,19* [0,68; 5,17]	0,85 [0,27; 0,97]
Латоферрин, нг/мл	11,73* [4,17; 15,19]	6,63 [6,11; 14,25]
Лактопероксидаза, нг/мл	7,81 [6,93; 9,29]	7,84 [6,28; 8,65]
Миелопероксидаза, u/l	361,21* [330,14; 625,31]	198,08 [170,89; 302,94]
α -амилаза, нг/мл	79,40 [74,53; 87,51]	74,98 [73,16; 77,93]
IgM, нг/мл	123,68 [79,30; 157,68]	125,59 [74,53; 152,40]
slgA, нг/мл	12,46** [10,75; 13,70]	8,93 [6,94; 10,51]

П р и м е ч а н и я: *достоверные отличия между группами, $p < 0,05$; **достоверные отличия между группами, $p < 0,01$.

у пациентов 3-й группы, где этот показатель равен 198,08 [170,89; 302,94] u/l ($p_{1-3} < 0,03$).

Содержание в ротовой жидкости уровня α -амилазы у пациентов 1-й группы составил 79,40 [74,53; 87,51] нг/мл, что статистически значимо не отличалось от уровня у детей 3-й группы ($p_{1-3} > 0,05$).

Определяя уровень slgA в ротовой жидкости у пациентов с хроническим стоматитом, установлен показатель 12,46 [10,75; 13,70] нг/мл, что статистически значимо отличается от уровня у здоровых детей, где

этот показатель равен 8,93 [6,94; 10,51] нг/мл ($p_{1-3} < 0,01$).

Уровень IgM в 1-й группе установлен на уровне 123,68 [79,30; 157,68] нг/мл, что ниже на 1,91 нг/мл, чем уровень IgM в 3-й группе, однако достоверных различий между группами не установлено ($p_{1-3} > 0,05$).

Рассмотрим лабораторные показатели детей старшего возраста (табл. 4).

Во 2-й группе уровень лизоцима составил 1,51 [0,78; 5,23] нг/мл, что статистически значимо отличается от уровня у пациентов

Уровни иммунологических показателей у детей 2-й и 4-й групп

Показатель	2-я группа Me [25 %; 75 %]	4-я группа Me [25 %; 75 %]
Лизоцим, нг/мл	1,51** [0,78; 5,23]	3,58 [3,18; 19,58]
Лактоферрин, нг/мл	8,85* [4,98; 13,20]	12,86 [3,94; 15,30]
Лактопероксидаза, нг/мл	7,57 [6,99; 7,79]	7,66 [7,33; 8,63]
α -амилаза, нг/мл	78,66 [73,30; 86,19]	75,17 [67,11; 80,53]
Миелопероксидаза, u/l	431,11* [334,02; 481,61]	194,19 [77,68; 217,50]
IgM, нг/мл	130,77 [105,72; 140,66]	135,47 [94,56; 158,65]
sIgA, нг/мл	10,15 [8,85; 14,13]	12,20 [8,53; 14,47]

П р и м е ч а н и я: * – достоверные отличия между группами, $p < 0,05$; ** – достоверные отличия между группами, $p < 0,01$.

4-й группы, где этот показатель составил 3,58 [3,18; 19,58] нг/мл ($p_{2-4} < 0,01$).

Уровень лактоферрина во 2-й группе (8,85 [4,98; 13,20] нг/мл) статистически значимо ниже, чем в 4-й (12,86 [3,94; 15,30] нг/мл) ($p_{2-4} < 0,05$).

При определении содержания в ротовой жидкости лактопероксидазы у детей 2-й группы установлен показатель 7,57 [6,99; 7,79] нг/мл, что статистически значимо не отличается от показателя у детей 4-й группы ($p_{2-4} > 0,05$).

Уровень α -амилазы во 2-й группе — 78,66 [73,30 86,19] нг/мл, что выше на 3,49 нг/мл, чем уровень в 4-й группе (75,17 [67,11;80,53] нг/мл), однако показатели достоверно не различались ($p_{2-4} > 0,05$).

При определении уровня миелопероксидазы выявлено значительное увеличение показателя до 431,11 [334,02; 481,61] u/l, что статистически значимо выше уровня этого показателя в 4-й группе ($p_{2-4} < 0,05$).

Изучение уровня иммуноглобулинов у пациентов 2-й группы не выявило статистически значимых отличий от уровней у детей 4-й группы ($p_{2-4} > 0,05$). Уровень sIgA во 2-й группе равен 10,15 [8,85; 14,13] нг/мл, IgM — 130,77 [105,72; 140,66] нг/мл. Уровни исследуемых иммуноглобулинов в 4-й группе равны 12,20 [8,53; 14,47] нг/мл и 135,47 [94,56; 158,65] нг/мл соответственно.

Таким образом, учитывая разнонаправленность изменений, повышение лизоцима

у детей младшего возраста можно расценивать как хороший признак с целью активирования защиты от патогенных агентов. Снижение в старшей возрастной группе этого показателя может быть обусловлено такими факторами, как длительность заболевания или гормональная перестройка организма. Лактопероксидаза и α -амилаза находились приблизительно на одном уровне как у детей в разных возрастных группах, так и вне зависимости от наличия заболевания, не имея статистически значимых различий.

Следует отметить, что статистически значимое повышение лактоферрина у детей 1-й группы, вероятно, свидетельствует о выраженности воспалительного процесса в полости рта, усугублении патологических проявлений и нарастании активности воспаления, так как согласно данным литературы лактоферрин синтезируется слизистой оболочкой (например, во рту или кишечном тракте) и нейтрофилами и высвобождается в ответ на воспалительные стимулы [8].

В то же время у пациентов 2-й группы зафиксировано статистически значимое снижение данного показателя, это, вероятно, связано со снижением местного иммунитета у этой категории пациентов. Они имеют более продолжительные сроки течения заболевания (более 3 лет). Анализируя анамнез заболевания с другой стороны, низкий уровень лактоферрина свидетельствует о снижении

реактивности организма, что также может указывать на хронизацию процесса.

Статистически значимый рост миелопероксидазы установлен в 1-й и 2-й группах, при этом достоверных различий между группами сравнения не установлено. Возможно, уровень данного фермента не коррелирует с возрастом пациентов, значительно увеличиваясь при воспалительных процессах.

При изучении уровня иммуноглобулинов следует отметить, что IgM не имел достоверных отличий у детей 1-й и 2-й групп от такового показателя у детей групп сравнения, что, возможно, связано с хроническим течением патологического процесса в ротовой полости.

Уровень sIgA у детей 3-й группы достоверно ниже, чем у детей 4-й группы, что соответствует иммунологическим особенностям развития детского организма. При хроническом стоматите наблюдался рост этого показателя у детей 1-й группы ($p < 0,01$), тогда как во 2-й группе не зафиксировано достоверных различий по сравнению с 4-й группой. Рост sIgA может быть обусловлен с иммунологической точки зрения усилением местной защиты в ответ на хронический инфекционный процесс.

При анализе полученных показателей мукозального иммунитета в 1-й и 2-й группах выявлены изменения, отражающие дисфункцию местного иммунитета. Характер иммунологических изменений зависит от возраста ребенка с учетом стадий развития слизистой оболочки ротовой полости.

Контактная информация:

Кузьменкова Ангелина Владимировна — магистр, старший преподаватель кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии с курсом ФПК и ПК. Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Пр. Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск.

Сл. тел. +375 29 808-48-74.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. Г. А., А. В. К.

Сбор информации и обработка материалы: А. В. К.

Статистическая обработка данных: Е. Г. А., А. В. К.

Написание текста: Е. Г. А., А. В. К.

Редактирование: Е. Г. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта : учебник / В. Н. Царев [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 576 с.

2. Романенко, Е. Г. Показатели местного иммунитета полости рта у детей с хроническим катаральным гингивитом в динамике лечения / Е. Г. Романенко // Современная стоматология. — 2013. — № 1. — С. 89—91.

3. Гуленко, О. В. Состояние гуморального иммунитета полости рта у детей с нервно-психическими расстройствами / О. В. Гуленко, С. Б. Хагурова // Вестник ВолгГМУ. — 2017. — № 3. — С. 41—44.

4. Дедова, Л. Н. Слюна на страже наших зубов / Л. Н. Дедова, О. С. Городецкая // Стоматолог. — 2011. — № 2. — С. 15—19.

5. Dajani, R. Lisozyme secretion by submucoasal glands protects the airway from bacterial / R. Dajani, S. Zove, P. Taft // Ann. J. Res. Cell Mol. Biol. — 2005. — Vol. 32, № 6. — P. 548—552.

6. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина / И. Б. Бродский [и др.]. // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. — 2013. — № 4. — С. 1—13.

7. Олейник, Е. А. Перспективы использования антимикробных пептидов слюны / Е. А. Олейник, Н. П. Петрова, Б. А. Попов // Смоленский медицинский альманах. — 2020. — № 3. — С. 130—139.

8. Immunomodulatory effects of lactoferrin / Tania Siqueiros-Cendon [et al.] // Acta Pharmacologica Sinica. — 2014. — № 35. — P. 557—566.

Поступила 14.03.2024

Принята к печати 03.05.2024



Е. Н. ОСТАПЕНКО, Н. П. НОВИКОВА, В. Н. БОРДАКОВ

ДИАГНОСТИКА ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СЕРДЦА И КРУПНЫХ СОСУДОВ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

Рассмотрены патогенез закрытых и открытых повреждений сердца и крупных сосудов, характерные для них патоморфологические изменения в миокарде, механизм травм, клинические проявления, доступные для догоспитального этапа критерии диагностики, возможные при этом осложнения, принципы оказания неотложной помощи.

Ключевые слова: ушиб сердца, «травматический» инфаркт миокарда, разрывы миокарда, осложнения при ранениях сердца, неотложная помощь.

The pathogenesis of closed and open injuries of the heart and large vessels, their characteristic pathomorphological changes in the myocardium, the mechanism of injuries, clinical manifestations, diagnostic criteria available for the prehospital stage, possible complications, and principles of emergency care are considered.

Key words: heart injury, “traumatic” myocardial infarction, myocardial ruptures, complications of heart injuries, emergency care.

HEALTHCARE. 2024; 7: 66—75

DIAGNOSIS OF TRAUMATIC INJURIES OF THE HEART AND LARGE VESSELS AT THE STAGE OF EMERGENCY MEDICAL CARE

E. N. Ostapenko, N. P. Novikova, V. N. Bordakov

Закрытые травмы сердца. Повреждения сердца встречаются в 70 % закрытых травм грудной клетки и в 45—62 % случаев заканчиваются летальным исходом [1; 2; 5].

Закрытые повреждения сердца подразделяют на первично-травматические, возникающие сразу после травмы или в ближайший период после нее, и вторично-травматические, развивающиеся как последствия травмы.

Патогенез закрытых травм сердца связывают с внезапным сдавлением сердца, повышением давления в его полостях, смещением сердца при ушибе грудной клетки, повреждением сердца отломками ребер, стрессовыми воздействиями и нарушениями метаболических процессов в миокарде.

Тяжесть закрытой травмы сердца зависит от характера травмы, фазы сердечной деятельности в момент травмы, состояния миокарда и коронарных артерий до травмы, возраста пациента и сопутствующей патологии.

Механическое воздействие на грудную клетку вызывает кровоизлияние в миокард, под эпикард или под эндокард различной распространенности и глубины с последующим развитием репаративных процессов вокруг очага. Предшествующая травме патология

сердца способствует более значительному его повреждению. Инфаркт миокарда может возникнуть в случае образования тромба на поврежденной интима коронарной артерии или сдавления коронарной артерии в результате кровоизлияния в миокард [9; 11].

Патоморфологические изменения. При легком повреждении сердца обнаруживаются небольшие петехии, которые выявляются субэндокардиально или субэпикардиально. Обширные кровоизлияния имеют вид гематом и могут распространяться вглубь миокарда, захватывая всю толщу сердечной мышцы. Величина кровоизлияния в мышцу сердца зависит от состояния наполнения сердца в момент травмы. Гидравлическое действие в момент систолы вызывает более сильное повреждение, чем в момент диастолы [6; 10].

Признаки контузии сердца могут обнаруживаться в передней стенке миокарда непосредственно под местом воздействия или в задней стенке в результате контрудара при травме передней стенки [2; 6].

При значительных повреждениях выявляются надрывы оболочек сердца, разрывы или разможнение его стенок или клапанов.

Непосредственными причинами смерти таких пациентов могут быть апноэ, глубокий вазовагальный рефлекс, первичная фибрилляция желудочков или асистолия.

Выделяют два основных механизма остановки сердца в случаях механической травмы, не сопровождающейся тяжелыми повреждениями жизненно важных органов. Первый тип возникает в случаях сильного удара в рефлексогенную зону (область солнечного сплетения, каротидного узла, печени, передней поверхности грудной клетки в проекции сердца), что сопровождается раздражением блуждающего нерва и подавлением функций синоатриального и атриовентрикулярного соединений проводящей системы сердца. Это может привести к появлению асистолии или фибрилляции желудочков и развитию необратимой атонии миокарда. Сильный удар в грудь может быть причиной значительного смещения сердца и перерастяжения сосудистого пучка, что также вызывает раздражение вагуса. Реакция сердца на раздражение вагуса различна. У одних пациентов раздражение вагуса вызывает только брадикардию, у других — может быть причиной асистолии [8].

Второй тип остановки кровообращения при закрытой травме сердца связывают с развитием фибрилляции желудочков (рис. 1).

Фибрилляция желудочков — наиболее частая причина смерти при закрытой травме

сердца, может быть вызвана физическим воздействием на грудную клетку в проекции центральной части левого желудочка. Это может быть прямое воздействие на сердце, что вызывает электрический ответ, провоцируя фибрилляцию желудочков при попадании импульсов в «уязвимый» период. Такой механизм встречается достаточно редко, так как «уязвимый» период занимает только 2—3 % сердечного цикла, поэтому не каждый стимул, попадающий на этот период сердечной деятельности, приводит к фибрилляции желудочков. Кроме этого, причиной фибрилляции желудочков может быть электрическая нестабильность миокарда во время «уязвимого» периода, обусловленная ишемией миокарда на фоне гиперкатехолемии во время стресса [4].

Клиническими проявлениями закрытой травмы сердца могут быть сотрясение или ушиб сердца, разрывы миокарда, «травматический» инфаркт миокарда [3].

Сотрясение (ушиб) сердца манифестирует нарушениями сердечного ритма: желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией, фибрилляцией или трепетанием предсердий. Возможны при этом и нарушения проводимости с появлением блокад на всех уровнях проводящей системы сердца (рис. 2—4). Предвестником блокад может быть выраженная брадикардия.

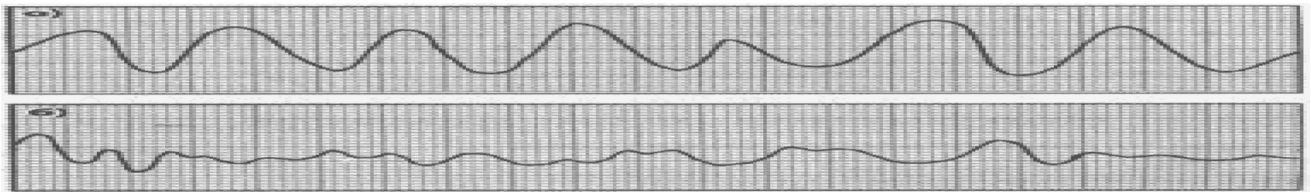


Рис. 1. Трепетание и фибрилляция желудочков

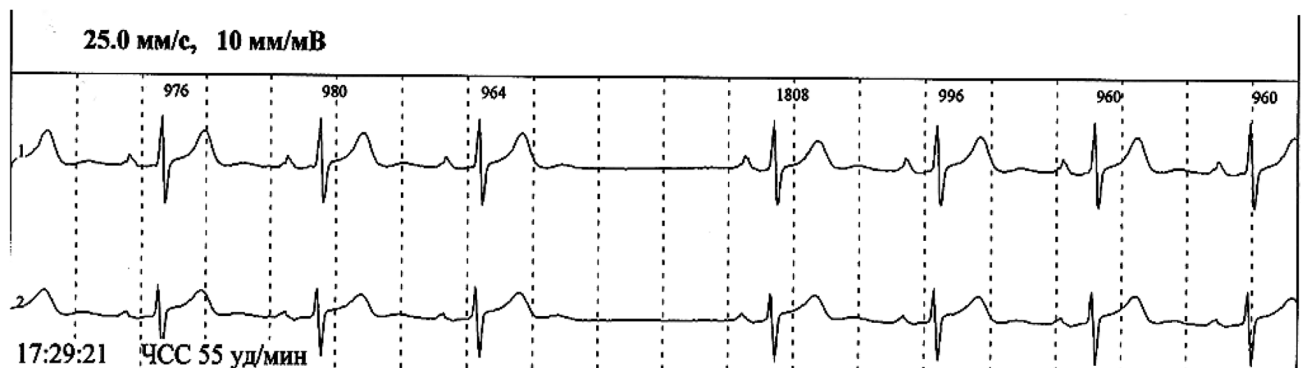


Рис. 2. Синоатриальная блокада II степени без периодики Венкебаха

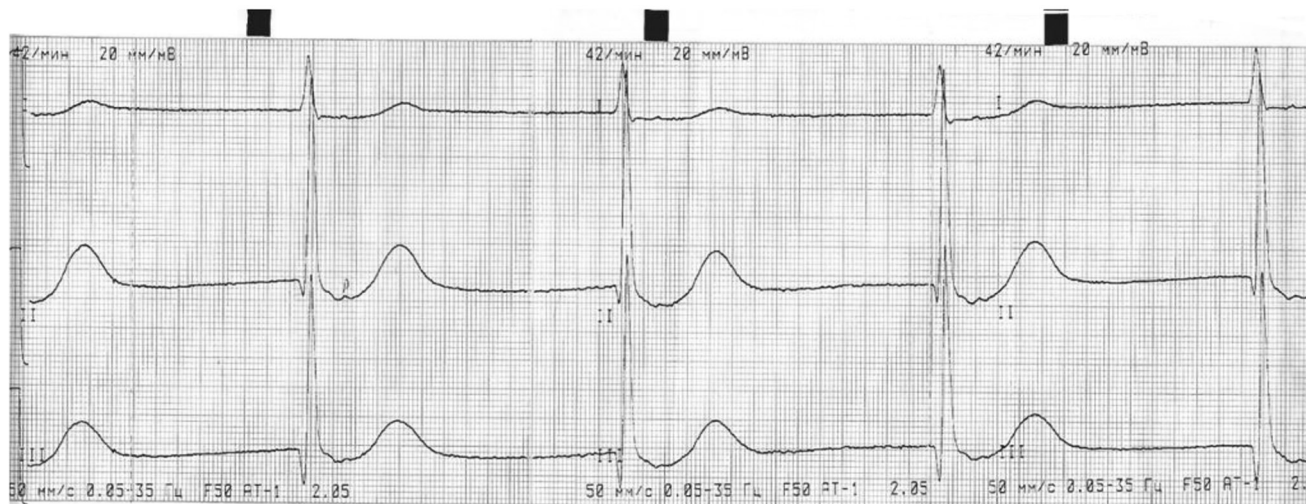


Рис. 3. Синоатриальная блокада III степени — остановка синусового узла с наличием замещающего ритма из атриовентрикулярного соединения

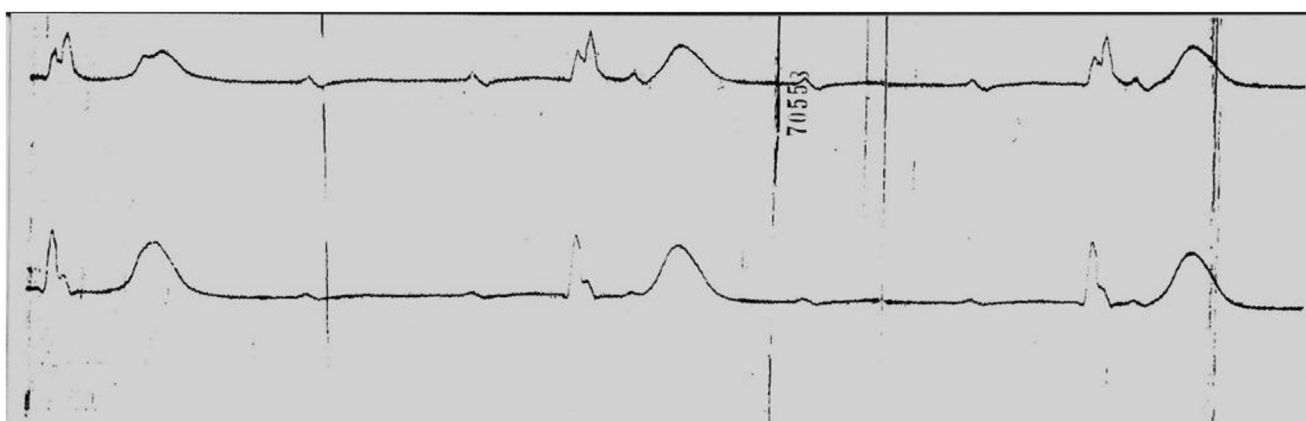


Рис. 4. Дистальный вариант атриовентрикулярной блокады III степени

Боль в области сердца или в прекардиальной области наблюдается редко и сохраняется непродолжительное время. Характерными симптомами сотрясения сердца могут также быть глухость тонов сердца и низкое артериальное давление (АД) на фоне такой церебральной симптоматики, как головокружение, нарушения мышечного тонуса, расстройства сознания [1; 2; 4].

Ушиб сердца характеризуется появлением боли не только на месте травмы грудной клетки, но и за грудиной, иррадиирующей в спину, обе руки и имитирующей боль при стенокардии или инфаркте миокарда. Она может возникнуть сразу или через несколько часов после травмы. Кроме того, пациенты жалуются на сердцебиение, одышку и общую слабость. При аускультации сердца могут выслушиваться глухие тоны, систолический шум на верхушке сердца, ритм галопа, шум трения перикарда [6; 8]. На электрокардиограмме ре-

гистрируется синусовая тахикардия или брадикардия, могут выявляться желудочковые или наджелудочковые экстрасистолы, пароксизмы тахиаритмий, нарушения проводимости (атриовентрикулярные и внутрижелудочковые блокады), признаки ишемии миокарда или метаболических расстройств [2; 3]. Клинические симптомы развиваются постепенно, и обратное их развитие в случаях ушибов сердца происходит медленно [1].

Клиническая классификация ушибов сердца [1].

По тяжести течения:

— легкое: быстро проходящие нарушения ритма и проводимости без нарушения гемодинамики;

— среднее: стойкие нарушения ритма и проводимости сердца, преходящие нарушения гемодинамики;

— тяжелое: стойкие и прогрессирующие нарушения гемодинамики.

По стадиям течения:

- первично-травматические нарушения (первые 3 сут.);
- травматический миокардит (до 25 сут.);
- восстановление нарушенных функций (до 4–5 мес.);
- исход.

По характеру морфологических нарушений:

- 1-й период — острый (первые 3 сут.);
- 2-й период — репаративная регенерация (до 14 сут.);
- 3-й период — посттравматический кардиосклероз (более 14 сут.).

«Травматический» инфаркт миокарда чаще встречается у пожилых пациентов на фоне измененных коронарных артерий. В этом случае сразу после травмы наблюдаются интенсивные за грудиной боли, возможны нарушения сердечного ритма и проводимости сердца, а также картина кардиогенного шока (бледность кожных покровов, холодный пот, тахикардия, гипотония).

Клинические проявления «травматического» инфаркта миокарда существенно не отличаются от таковых при коронарогенном инфаркте. На электрокардиограмме выявляются изменения, характерные для инфаркта миокарда в остром периоде: патологический зубец Q, подъем сегмента ST над изоэлектрической линией (рис. 5).

Данные ЭКГ в сопоставлении с клинической картиной дают представление о локализации и степени выраженности повреждений миокарда [7; 14]. Течение «травматического» инфаркта миокарда в большинстве случаев тяжелое, нередко с картиной острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астмы или отека легких).

Изменения ЭКГ, подобные инфаркту миокарда в остром периоде, определяются и при ранении венечных артерий:

- снижение вольтажа зубцов;
- смещение сегмента S—T (вверх или вниз от изоэлектрической линии);
- сглаженность или инверсия зубца T;
- появление глубокого и широкого зубца Q.

Возможны также различные нарушения сердечного ритма и проводимости. Травматические повреждения сердца нередко сопровождаются разрывами миокарда.

Разрывы миокарда — нарушение целостности стенок сердца или его перегородок. Различают два вида разрывов: внешние, при которых образуется сообщение с соседними органами или полостями (средостением, плевральными полостями или полостью перикарда), и внутренние, при которых возникают аномальные сообщения между полостями сердца (разрывы клапанов сердца, межжелудочковой или межпредсердной перегородки).

Клиническая картина внешнего разрыва сердца складывается из признаков гемотораки и симптомов кровотечения с повреждением или без повреждения коронарных сосудов и проводящих путей сердца [3].

Основные симптомы тампонады сердца вошли в литературу под названием триады Бека:

- низкое, иногда даже неопределяемое АД, парадоксальный пульс;
- быстро нарастающее венозное давление;
- глухие тоны и рентгенологически отсутствующая пульсация сердца.

В классическом варианте триада Бека наблюдается сравнительно редко — в 30,8 % случаев.

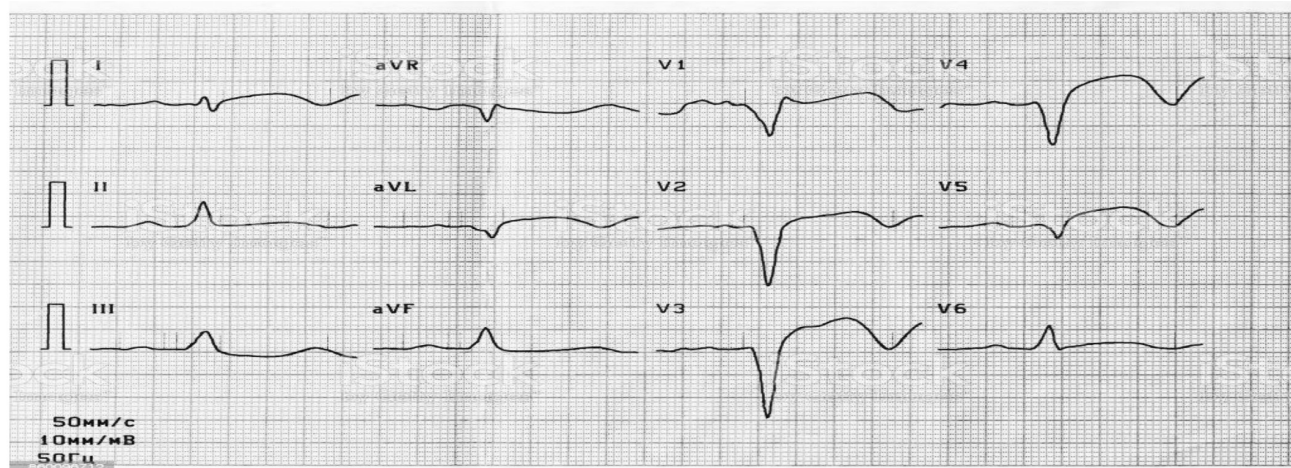


Рис. 5. Передний распространенный инфаркт миокарда

Основные признаки тампонады сердца обычно сочетаются с клиникой кардиогенного шока:

- низкое АД;
- тахикардия;
- набухание шейных вен, усиливающееся на вдохе;
- парадоксальный пульс;
- увеличение границ относительной сердечной тупости;
- исчезновение верхушечного толчка;
- одышка;
- ангинозного характера боль в прекардиальной области;
- при рентгенологическом обследовании — сглаживание контуров сердца и уменьшение сердечной пульсации;
- снижение вольтажа зубцов электрокардиограммы.

При повреждении клапанов сердца выявляются признаки их функциональной недостаточности. При травматическом разрыве межжелудочковой перегородки наблюдаются гипотония, тахикардия, выраженная одышка, цианоз, увеличение печени за счет быстрого развития правожелудочковой недостаточности. Часто не только вдоль грудины, но и над всей областью сердца выслушивается грубый систолический шум [17].

Диагностика травматических поражений сердца всегда сложна, особенно в случаях множественных и сочетанных повреждений, осложненных кардиогенным шоком. Нередко такие пациенты находятся в бессознательном состоянии. Существенным в диагностике травматического повреждения сердца являются наличие следов травмы грудной клетки (ссадины, кровоподтеки), а также подкожной эмфиземы, болезненность при пальпации в прекардиальной области, глухость тонов сердца, появление систолического шума, тахикардии, гипотонии.

Экстренная помощь при закрытой травме сердца включает [11; 13; 16]:

- купирование болевого синдрома;
- лечение нарушений ритма и проводимости;
- стабилизацию гемодинамики;
- восстановление сократительной способности миокарда.

Пациенты с закрытой травмой сердца подлежат экстренной госпитализации.

Препаратом выбора для купирования болевого синдрома при закрытых повреждениях сердца является морфин. Перед использованием 10 мг морфина разводят в 10 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия или дисциллированной воды и вводят внутривенно медленно по 2—4 мл до купирования боли. Возможные побочные явления при использовании морфина (гипотония, тошнота, рвота, выраженная брадикардия, угнетение дыхательного центра) устраняются назначением атропина (0,5—1,0 мг внутривенно), метоклопрамида (5—10 мг внутривенно) или налоксона (0,1—0,2 мг внутривенно). С целью обезболивания при отсутствии признаков угнетения дыхания возможно внутривенное введение дроперидола (25—50 мг) в сочетании с 0,05—0,10 мг фентанила в 20 мл 5%-го раствора глюкозы или закиси азота в смеси с кислородом (в соотношении от 4 : 1 до 1 : 1).

Лечение нарушений сердечного ритма. В случаях фибрилляции или трепетания предсердий на фоне низкого АД, выраженной сердечной недостаточности или ангинозного статуса оптимальным методом лечения может быть синхронизированная с зубцом R электрическая кардиоверсия разрядом 200 Дж при фибрилляции предсердий и 50 Дж при трепетании предсердий. При возобновлении пароксизмов названных аритмий показана антиаритмическая терапия. Предпочтительно внутривенное введение амиодарона в дозе 5—7 мг/кг за 10—60 мин или суточная его инфузия в дозе 900 мг под контролем интервала QT. Введение амиодарона следует прекратить при увеличении продолжительности интервала QT более 500 мс.

При устойчивом пароксизме суправентрикулярной тахикардии можно использовать β-блокаторы внутривенно: метопролол до 15 мг или пропранолол до 10 мг дробно под контролем АД и ЧСС.

Эпизоды устойчивой мономорфной желудочковой тахикардии, сопровождающейся ангинозными болями, низким (менее 90 мм рт. ст.) систолическим АД (САД), могут быть купированы электрическим разрядом на фоне кратковременного наркоза или внутривенного введения седативных препаратов. Начальная мощность разряда должна составлять 100 Дж. При неэффективности мощность разряда увеличивают до 200 Дж, а при необходимости —

до 300 и 360 Дж. Устойчивая мономорфная желудочковая пароксизмальная тахикардия при стабильной гемодинамике может быть купирована медикаментозно. Препаратом выбора в случае такой аритмии может быть амиодарон или прокаинамид (новокаинамид). Амиодарон вводят внутривенно в дозе 5—7 мг/кг за 10—60 мин под контролем ЭКГ, при необходимости повторно по 150 мг с интервалом 10—15 мин до купирования пароксизма. Введение амиодарона необходимо прекратить при увеличении интервала QT более 500 мс.

Возможно использование прокаинамида в дозе 12—17 мг/кг в виде 3—4 болюсов с интервалом 5 мин, скорость поддерживающей внутривенной инфузии — 2—6 мг/мин до суммарной дозы 1000—2000 мг. Пароксизмы желудочковой тахикардии типа «пируэт» в сочетании с удлинением интервала QT являются показанием к внутривенному введению сульфата магния (1—2 г в течение 5—10 мин) под контролем уровня АД. В случаях острой левожелудочковой недостаточности пациента следует усадить. При этом уменьшается приток крови к сердцу и происходит разгрузка малого круга кровообращения.

К медикаментозной терапии первой линии относят нитраты, морфин и диуретики. Начальная скорость внутривенной инфузии нитроглицерина должна составлять 10 мкг/мин; она может увеличиваться на 5—10 мкг/мин каждые 5—10 мин. Критериями правильного подбора дозы нитроглицерина являются: уровень САД, которое не должно быть менее 90—95 мм рт. ст., и ЧСС — не более 100 в 1 мин. В терапии острой левожелудочковой недостаточности следует также активно использовать быстродействующие диуретики. Первоначальная доза фуросемида, которую вводят внутривенно болюсно, составляет 40 мг. При развернутой картине альвеолярного отека легких начальная доза фуросемида может составлять 60—80 мг и при необходимости может быть увеличена в 2 раза и более под контролем диуреза.

Открытые повреждения (ранения) сердца до настоящего времени являются одной из актуальных проблем экстренной хирургии. Они часто сопровождаются такими тяжелыми осложнениями, как шок, острая кровопотеря, тампонада сердца с остановкой сердечной деятельности, повреждением крупных сосудов и соседних органов, которые приводят к неблагоприятному исходу. Летальность пострадавших

с ранением сердца на госпитальном этапе за последние 10 лет составила 31,25 % и не имеет тенденций к снижению. Основными причинами летальных исходов при колото-резаных ранениях сердца являются: острая массивная кровопотеря (32,8 %), сочетание острой массивной кровопотери и тампонады сердца (26,4 %), изолированная тампонада сердца (12,7 %). Кроме того, на уровень летальности влияет повреждение коронарных артерий и внутрисердечных структур [5].

При ранениях сердца чаще всего повреждается левый, затем правый желудочек, реже — правое предсердие, особенно редко — левое. Раны сердца в большинстве случаев бывают одиночными, реже — множественными. Возможны повреждения коронарных артерий, сосудов перикарда, межжелудочковой перегородки, проводящей системы сердца, папиллярных мышц и клапанов сердца [3].

Заподозрить ранение сердца помогают наличие кожной раны грудной стенки в проекции сердца, наружное и обильное кровотечение из раны. Часто кровь скапливается в полости перикарда и плевры одновременно, реже — в одной из этих полостей. Тампонада сердца выявляется при этом у 76 % пострадавших [5].

Общепринятой классификации ранений сердца до настоящего времени не существует.

Ранения сердца делят на проникающие в полость сердца и непроникающие. Проникающие, в свою очередь, подразделяются на слепые и сквозные. Большое значение имеет локализация ранений по отношению к камерам сердца. Выделяют ранения левого желудочка (45—50 %), правого желудочка (36—45 %), левого предсердия (10—20 %) и правого предсердия (6—12 %). В 4—5 % случаев бывают множественные ранения сердца [12; 13; 15]. Предложены классификации степени тяжести ранений сердца с учетом анатомических и физиологических повреждений (табл. 1—3).

Клиническая картина и диагностика. Некоторые пациенты с проникающими ранениями в область сердца имеют стабильную гемодинамику и находятся в полном сознании. Вместе с тем у таких пациентов возможны скрытые, потенциально опасные повреждения, такие как отсроченная тампонада сердца. Особого внимания врача заслуживают пациенты в бессознательном состоянии, с нестабильной гемодинамикой и в случаях сочетанной травмы.

Т а б л и ц а 1

Степени тяжести проникающего повреждения сердца

Степень тяжести	Повреждения
I	Тангенциальное повреждение, с вовлечением перикарда или эпикарда с миокардом без проникновения через эндокард
II	Одиночное повреждение одной из правых камер сердца
III	Множественные разрывы
IV	Повреждения нескольких камер, изолированное; повреждение левого предсердия или желудочка
V	Повреждение венечного сосуда, большие внутрисердечные дефекты

Т а б л и ц а 2

Оценка степени тяжести пострадавших с ранением сердца в зависимости от параметров жизненно важных функций

Классификация	Клинические признаки
Смерть при поступлении	Отсутствие показателей жизненно важных функций при поступлении. Отсутствие признаков жизни на догоспитальном этапе
Фатальное состояние	Отсутствие показателей жизненно важных функций при поступлении, но их наличие при транспортировке в больницу
Агональное состояние	Полусознательное состояние, нитевидный пульс, отсутствие пальпируемого АД, затрудненное дыхание. Наличие показателей жизненно важных функций при транспортировке в больницу
Глубокий шок	САД менее 80 мм рт. ст., состояние тревоги
Стабильная группа	Относительно стабильные показатели жизненно важных функций

Т а б л и ц а 3

Шкала оценки клинических признаков ранения сердца

Признак	Баллы				
	0	1	2	3	4
Время от момента ранения, мин	—	30	30—60	60—120	> 120
ЧСС в мин	70—90	90—119	120—139 или 60—70	140—160 или 50—60	< 50
Центральное венозное давление, мм вод. ст.	60—120	120—140	140—160 или 40—60	160—200 или 40	> 200 или < 40
Объем кровопотери, мл	—	100—600	700—1400	1500—1900	2000 и более
САД, мм рт. ст.	120—140	90—120	80—90	70—80	< 70
ЧДД в мин	14—18	19—24	25—30	31—39 или 10—13	40 или < 10
Состояние сознания	Сохранено	Сохранено	Возбуждение или заторможенность	Спутанность	Отсутствует

П р и м е ч а н и е. Перечисленные параметры оценивают по 5-балльной ранговой шкале:

0 — признаки отсутствуют; 1 — легкая степень тяжести; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень;

4 — крайне тяжелая степень.

Для своевременного диагноза следует учитывать следующие данные.

— Наличие раны на передней или задней поверхности груди в области проекции сердца или рядом с ней позволяет заподозрить возможность ранения сердца. При локализации раны в эпигастральной области и в направлении травмирующего удара снизу вверх раневой канал, проникая в брюшную полость, может идти далее через сухожильный центр диафрагмы в полость сердечной сорочки и достигать верхушки сердца. Внеплевральный (а иногда и внебрюшинный) ход раневого канала сопровождается чрезвычайно скудной симптоматикой, и если отсутствует отчетливая клиническая картина тампонады сердца, то диагноз может быть поставлен только во время первичной хирургической обработки раны живота.

— Указания в анамнезе пострадавших на эпизоды кратковременной или длительной потери сознания (обморок, спутанное сознание). Среди субъективных признаков ранения сердца преобладают резкая слабость, боль в области сердца, «чувство страха».

— При осмотре пациента можно обнаружить цианоз, бледные кожные покровы, холодный липкий пот. Возможна инспираторная одышка с частотой дыхательных движений (ЧДД) 30—40 в мин.

Границы относительной сердечной тупости определить трудно из-за подкожной эмфиземы, гемо- и пневмоторакса. Тоны сердца глухие, а в некоторых случаях не выслушиваются вообще. Пульс частый, малого наполнения.

Часто выявляются инфарктоподобные изменения ЭКГ [17].

Основные клинические проявления проникающих ранений сердца — это признаки тампонады, кровопотери и шока.

В клинической картине тампонады сердца выделяют:

— I стадию: САД — на уровне 100—80 мм рт. ст., гемоперикард — не более 250 мл;

— II стадию: САД — менее 80 мм рт. ст., гемоперикард — более 250 мл.

Внезапное скопление 200 мл жидкости и более в полости перикарда вызывает клиническую картину компрессии и остановки сердца.

Шок при ранениях сердца бывает смешанного типа — гиповолемический (геморрагический) и кардиогенный. В зависимости от превалирования того или иного механизма шока возникают разные патогенетические варианты, что проявляется в разнообразии клинической картины. При различных вариантах развития шока удельный вес патогенетических факторов неодинаков. В некоторых случаях — это потеря крови и плазмы, в других — ограничение функций поврежденного миокарда. Чаще всего все факторы участвуют в начальных стадиях патогенеза шока в качестве синергистов. С кровопотерей при ранении сердца связаны как волевические, так и гемодинамические нарушения, ведущие к резкому снижению сердечного выброса, относительному росту периферического сопротивления сосудов и понижению давления заклинивания.

Оценка кровопотери — значимый фактор для определения тактики и прогноза. Для врача скорой медицинской помощи можно рекомендовать ориентировочную классификацию степени кровопотери по клинической симптоматике (табл. 4).

Травматические разрывы крупных сосудов. Разрывы грудной аорты и полых вен. Заподозрить травматический разрыв крупных сосудов грудной аорты позволяют следующие признаки:

Т а б л и ц а 4

Классификация кровопотери по степени тяжести

Класс	Клинические симптомы	Потери объема циркулирующей крови, %
I	Тахикардия	15
II	Ортостатическая артериальная гипотензия	20—25
III	Артериальная гипотензия в положении лежа на спине, олигурия	30—40
IV	Нарушение сознания, коллапс	Более 40

— локализация раны: 95 % ран располагаются дистальнее отхождения левой подключичной артерии;

— механизм травмы;

— появление систолического шума в области эпигастрия или медиальнее левой лопатки;

— изменение голоса вследствие сдавления левого возвратного нерва;

— гипертензия верхних конечностей;

— ослабление пульса на нижних конечностях;

— быстро нарастающие гемодинамические расстройства (цианоз, бледность кожи, холодный пот, учащение дыхания, малый и частый пульс, падение АД);

— сильные боли в груди, выраженная слабость, одышка;

— перкуторные признаки гемоторакса;

— массивное кровотечение из-за отсутствия фибринолизующего воздействия плевры;

— быстро прогрессирующее нарушение функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем;

— клиническая картина травматического шока;

— при повреждениях полых вен — симптомы медиастинальной гематомы.

На исход пострадавших с ранениями сердца и крупных сосудов оказывают влияние множество факторов:

— особенности ранящего оружия;

— характер и величина повреждений сердца;

— размер перикардальной раны и ее локализация;

— сопутствующие повреждения внутренних органов и крупных сосудов;

— сроки догоспитального периода, эффективность и своевременность оказания специализированной хирургической помощи.

Состояние пациентов с ранением сердца и крупных сосудов, как правило, тяжелое. Тяжесть состояния и возможность летального исхода зависят от объема и скорости накопления крови в перикарде, величины общей кровопотери, локализации раны в миокарде. Тампонада сердца развивается обычно быстро, до 24 ч после его ранения. Прогноз часто неблагоприятный при ранениях опасных зон — основания сердца и верхних отделов

межжелудочковой перегородки. Прогноз при ранениях сердца зависит также от быстроты и качества оказания лечебной помощи, начиная с догоспитального ее этапа. Еще на догоспитальном этапе следует провести адекватное обезболивание, коррекцию нарушений гемодинамики, обеспечить оксигенотерапию.

Пострадавший с ранением сердца или с подозрением на ранение сердца подлежит срочной госпитализации непосредственно в операционную для быстрого ушивания раны сердца и ревизии других его отделов: задней стенки левого желудочка, правого желудочка, предсердий и крупных сосудов.

Контактная информация:

Остапенко Елена Николаевна — к. м. н., доцент, доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф.

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

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 17 287-00-87.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е. Н. О., Н. П. Н., В. Н. Б.

Сбор информации и обработка материала: Е. Н. О., Н. П. П.

Написание текста: Е. Н. О.

Редактирование текста: В. Н. Б.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптированная классификация ушибов сердца при закрытой травме груди на фоне политравмы / В. Г. Марчук [и др.] // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* — 2012. — № 1/2. — С. 92—93.

2. Волков, В. Е. Ранения сердца: состояние проблемы и перспективы / В. Е. Волков, С. В. Волков // *Acta Medica Eurasica.* — 2017. — № 1. — С. 17—21.

3. Голиков, А. П. Травмы сердца / А. П. Голиков, А. П. Борисенко // *Болезни сердца и сосудов ; под ред. Е. И. Чазов.* — М. : Медицина, 1992. — Т. 2. — С. 372—382.

4. Особенности диагностики, интенсивной терапии и хирургической тактики при ушибах сердца / Е. К. Гуманенко [и др.] // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова.* — 1998. — Т. 157, № 4. — С. 53—56.

5. Военно-полевая хирургия локальных войн и вооруженных конфликтов / Е. К. Гуманенко [и др.]. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 672 с.

6. Пименов, Л. Т. Диагностика и факторы риска ушиба сердца при закрытой травме грудной клетки / Л. Т. Пименов, Д. Н. Коротаева // *Врач скорой помощи.* — 2012, № 9. — С. 24—28.

7. Закрытые травмы и ранения сердца / Е. Н. Остапенко [и др.] // *Семейный доктор.* — 2022. — № 4. — С. 35—41.

8. Клинико-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при закрытой травме грудной клетки / Л. Т. Пименов [и др.] // *Практическая медицина.* — 2011. — № 4. — С. 90—92.

9. Закрытая травма грудной клетки [Электронный ресурс] : клинические рекомендации: год утверждения:

2021. — РФ. — 113 с. — Режим доступа: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/%D0%9A%D0%A0728.pdf>. — Дата доступа: 06.03.2024.

10. Кузьмин, А. Я. Ранняя диагностика, интенсивная терапия, определение хирургической тактики у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, сопровождающейся ушибом сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Я. Кузьмин. — СПб., 2009. — 22 с.

11. Особенности лечебной тактики при тяжелом сочетанном колото-резаном ранении с повреждением сердца (клиническое наблюдение) / И. М. Самохвалов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2017. — Т. 14, № 6. — С. 79—83.

12. Руководство по неотложной помощи при травмах / Всемирная организация здравоохранения. — Женева : ВОЗ, 2010. — 94 с.

13. Руководство по скорой медицинской помощи / под ред. С. Ф. Багненко, А. П. Верткина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 783 с.

14. Скородумова, Е. А. Функциональная диагностика ушибов сердца : пособие для врачей / Е. А. Скородумова, Ю. П. Мажара. — СПб. : НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, 2000. — 34 с.

15. Тактика врача скорой помощи при тяжелых травматических повреждениях / С. Ю. Грачев [и др.]. — Минск: БелМАПО. — 2011. — 51 с.

16. Топольницкий, Е. Б. Результаты и основные принципы хирургического лечения ранений сердца / Е. Б. Топольницкий // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2010. — Т. 169, № 2. — С. 85—89.

17. Чепель, А. И. Клинико-электрокардиографическая характеристика сотрясений сердца / А. И. Чепель, В. Г. Марчук, В. В. Чиж // Здоровье. Медицинская экология. Наука. — 2012. — № 1/2. — С. 54.

Поступила 01.04.2024

Принята к печати 22.04.2024

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Здравоохранение. Healthcare» входит в рекомендованный ВАК перечень ведущих рецензируемых научных журналов, для соответствия требованиям которых следует строго соблюдать нижеприведенные правила.

1. К статье с визой научного руководителя прилагается направление от учреждения, в котором выполнена работа.

2. Статья предоставляется в печатном виде на одной стороне белой бумаги формата А4. Шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт, междустрочный интервал полторный (1,5 пт), поля — по 2 см с каждой стороны. Обязателен электронный вариант статьи: по e-mail zdrav1924@gmail.com с пометкой «Статья для публикации» и указанием Ф. И. О. автора либо на электронном носителе.

3. Объем оригинальных статей не должен превышать 12 страниц, научных обзоров и лекций — 20, остальных статей — 8 страниц. Заглавие должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.

4. **Резюме** должно быть структурированным: цель исследования; материал и методы; результаты; заключение. После резюме помещаются ключевые слова, способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. В заголовке статьи указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждение, из которого ее прислали. Статью должны подписать все авторы, указав фамилии, имена и отчества, рабочие адреса (с индексом), номера рабочих контактных телефонов.

6. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации (до 2 страниц).

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики пациентов (обследованных), все методы исследований, применявшиеся в работе. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывается производитель и страна. Дается подробное описание статистических методов и статистический пакет, применявшийся при обработке результатов.

Результаты и обсуждение. Данные предоставляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не допускается повтор всех данных из таблиц и рисунков. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Необходимо подчеркнуть новизну результатов собственного исследования и по возможности сопоставить их с данными других исследователей. В обсуждение можно включать обоснованные рекомендации и краткое заключение (выводы).

7. Цифровой материал, представляется, как правило, в виде таблиц. Они должны иметь порядковый номер, название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию.

8. Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи и т. д.) должны иметь порядковый номер, наименование, содержать объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении, методе окраски и т. п. Данные рисунков не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть черно-белыми, контрастными. Электронный вариант фотографий и рисунков должен быть выполнен в формате jpg или tif, диаграммы и графики — в формате doc, docx или xls. В диаграммах и графиках должны быть четко подписаны оси и значения данных.

9. В статье должны использоваться только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не должны применяться сокращения в названии статьи, в резюме, в заголовках таблиц и подписанных подписях. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Специальные термины следует приводить в русском переводе.

10. **Библиография** (список литературы) печатается через 1,5 интервала, каждый источник — с новой строки под порядковым номером, не более 30 источников; для клинических обзоров — не более 70. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. Если приводится ссылка на несколько источников, между ними ставится знак «;» (например: [1; 5; 14]). Если приводится ссылка на ряд источников по порядку, то между ними ставится знак «—» (например: [1—5]). Литература оформляется в соответствии с требованиями ВАК (<https://vak.gov.by/bibliographicDescription>). Автор несет ответственность за достоверность библиографических данных.

11. За правильность данных, приведенных в тексте статьи, ответственность несут авторы.

12. Статьи, поступившие для публикации (кроме статей академиков НАН Беларуси), обязательно анонимно рецензируются. Если у рецензентов возникают по статье вопросы, то она с комментариями рецензента возвращается автору на доработку.

13. Редактор (ответственный секретарь) оставляет за собой право сокращать текст и вносить в него изменения, не искажающие смысл статьи (литературная и технологическая правка).

14. Автор, направляя статью, передает свои права на издание в журнале «Здравоохранение. Healthcare», размещение ее на сайте РНПЦ МТ, в научной электронной библиотеке eLibrary.ru. и международных базах данных.

15. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются. Не принимаются к печати также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований.

16. Рукописи, не соответствующие приведенным требованиям, не рассматриваются. Работы, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

17. Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия главного редактора с обязательным указанием выходных данных журнала, в котором был опубликован материал.

18. **Достоверность данных.** Согласно этическим обязательствам ученые должны представлять достоверные результаты научной работы для публикации.

Авторство. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям данного понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Порядок, в котором будут указаны авторы, определяется их совместным решением.

Конфликт интересов. Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обстоятельства, которые могли бы повлиять на его мнение. Возможны и другие причины. Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

Множественные публикации. Редакционно-издательский сектор не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, отраженного после публикации предварительных результатов (тезисов), представленных на профессиональных конференциях.

С полной версией правил для авторов журнала «Здравоохранение. Healthcare» можно ознакомиться на сайте trstt.by (Экономика здравоохранения – Редакционно-издательский сектор – Журнал «Здравоохранение»).



В. А. ПЕРЕВЕРЗЕВ, И. Н. СЕМЕНЕНЯ, Н. А. ТРУШЕЛЬ

ПЕТР ИОСИФОВИЧ ЛОБКО — ГОРДОСТЬ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ И ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ (к 95-летию со дня рождения)

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Представлены сведения о выдающемся белорусском ученом-анатоме и талантливом педагоге, активном общественном деятеле и организаторе науки Петре Иосифовиче Лобко. Приведены основные данные из его биографии, профессиональной деятельности.

Ключевые слова: *Петр Иосифович Лобко, выдающийся ученый-анатом, педагог, активный общественный деятель, заведующий кафедрой БГМУ, вегетативная нервная система, морфология органов и систем, международное сотрудничество, профессор-консультант университетов Кубы, почетный доктор университетов.*

The article presents information about the outstanding Belarusian anatomist and talented teacher, an active public figure and organizer of science Peter Iosifovich Lobko. The main data from his biography and professional activity are presented.

Key words: *Peter Iosifovich Lobko, outstanding anatomist, teacher, active public figure, Head of the Department of BSMU, autonomic nervous system, morphology of organs and systems, international cooperation, Consulting professor at universities of Cuba, Honorary Doctor of Universities.*

HEALTHCARE. 2024; 7: 77—80

PYOTR IOSIFOVICH LOBKO IS THE PRIDE OF NATIONAL MEDICAL SCIENCE AND HIGHER EDUCATION

(for the 95th anniversary of his birth)

V. A. Pereverzev, I. N. Semeneya, N. A. Trushel

12 июля 1929 г. в фольварке Кухчицы Несвижского повета Новогрудского воеводства Польской Республики (в настоящее время — д. Кухчицы Клецкого р-на Минской обл.) в семье крестьянина родился будущий белорусский ученый и педагог с мировым именем Петр Иосифович Лобко. У его родителей, Иосифа Алексеевича и Ольги Артемовны, Петр был вторым ребенком из шести детей. До 1939 г. он учился в начальной польской школе, а после воссоединения Западной и Восточной Белоруссии — в средней школе г. Клецка, где окончил пять классов. В годы фашистской оккупации вместе с родителями проживал в родной деревне, работал в сельском хозяйстве, брал частные уроки у минских учителей, проживавших в то время в этой деревне [1; 2].

В 1946 г. после окончания средней школы в г. Клецке Петр поступил в Минский медицинский институт (с 1947 г. — Минский государственный медицинский институт, МГМИ), по окончании которого в 1951 г. был зачислен в аспирантуру на кафедру нормальной анатомии. Надо сказать, что трудовой путь Петра Иосифовича на кафедре начался еще в студенческие годы, когда в 1947 г. его взяли на работу препаратором [2; 3].

Практически одновременно с окончанием аспирантуры в 1954 г. Петр Иосифович защищает кандидатскую диссертацию «Пути перекрестной чувствительной иннервации надпочечных желез человека», в которой установил источники и пути афферентной и эфферентной, односторонней и перекрестной иннервации надпочечников. После защиты кандидатской диссертации продолжает работать на кафедре в должности ассистента, развивая научные исследования в области вегетативной иннервации.

В 1966 г. П. И. Лобко защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Строение узлов солнечного сплетения и их связей у млекопитающих животных и человека». В этом же году получает ученое звание доцента, в 1967 г. его избирают на должность профессора кафедры — и в возрасте 38 лет Петр Иосифович становится самым молодым доктором наук среди анатомов СССР. Его приглашают в качестве профессора-консультанта на кафедру нормальной анатомии медицинского факультета Гаванского университета (Республика Куба), где он работает в течение 1967—1968 гг., читая лекции

студентам и обучая кубинских коллег технологиям научных исследований в области нейроморфологии. В 1968 г. возвращается в МГМИ, где ему присваивается ученое звание профессора. С 1968 по 1975 г. работает профессором кафедры нормальной анатомии, а в 1975 г. его избирают заведующим этой кафедрой, которой он руководит вплоть до 1996 г., с перерывом в 1988—1989 гг., когда он оказывал помощь кубинским коллегам в научной и педагогической деятельности на кафедрах нормальной анатомии медицинских университетов в г. Сантьяго-де-Куба и Камагуэй. Дважды побывав на Кубе (1967—1968 и 1988—1989), он подготовил для этой страны 12 кандидатов наук и 4 профессоров [1; 4].

С 1996 г. П. И. Лобко работал на кафедре нормальной анатомии МГМИ в должности профессора.

Своими учителями Петр Иосифович считал заведующего кафедрой нормальной анатомии МГМИ академика НАН Беларуси, профессора Д. М. Голуба и доцента кафедры А. Т. Коровикова. Многочисленным воспоминаниям Петра Иосифовича, он научился у заведующего кафедрой нормальной анатомии Московского медицинского института им. Н. И. Пирогова академика РАМН, профессора В. В. Куприянова.

Кроме продолжения традиционных исследований в области развития и строения вегетативной нервной системы под руководством П. И. Лобко получили толчок такие направления научных исследований на кафедре, как изучение особенностей развития и строения пищеварительной, дыхательной, мочеполовой систем, эндокринных органов (включая определение критических периодов в их развитии), органов чувств, черепно-мозговых нервов, спинномозговых узлов, формирование физиологической атрезии (временной фетальной окклюзии) в органах пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем, влияние на эмбриогенез вегетативных ганглиев, симпатолитика гуанетидина, цитостатика циклофосфана, а также гербицида дикотекса, особенности становления опорно-двигательного аппарата в условиях действия на организм ионизирующей радиации и др. [1; 5; 6]

Первая монография П. И. Лобко «Чревное сплетение и чувствительная иннервация вну-

тренних органов» вышла в 1976 г. Среди его монографий — «Центральные и периферические источники иннервации надпочечных желез» (П. И. Лобко, М. И. Богданова, 1979), «Физиологическая атрезия» (П. И. Лобко, Р. М. Петрова, Е. Н. Чайка, 1983) и др.

Лекции Петра Иосифовича вызвали огромный интерес у студентов и коллег. Он умел привлечь внимание молодежи к нормальной анатомии, зажечь искру научного поиска у студентов, много внимания уделял работе студенческого научного кружка, общению со студентами по вопросам духовности, нравственности, врачебного долга, сострадания, ответственности, способствовал их формированию как будущих врачей и патриотов своей страны.

Под руководством П. И. Лобко значительно улучшилась образовательная деятельность на кафедре: произошла профилизация преподавания на лечебном, педиатрическом, стоматологическом и медико-профилактическом факультетах, существенно пополнилось оснащение практических занятий и лекций наглядными пособиями и препаратами, техническими средствами обучения, заметно обновился музей кафедры за счет оригинальных анатомических препаратов, серийных срезов зародышей человека и млекопитающих животных (свыше 2000) и др.

Много внимания в сфере научной деятельности Петр Иосифович уделял сотрудничеству с коллегами из других стран. Помогало в общении с ними прекрасное знание иностранных языков — английского, испанского, польского. Под руководством П. И. Лобко на кафедре нормальной анатомии МГМИ подготовлены диссертационные работы учеными из других стран (Россия, Молдова, Вьетнам, Никарагуа, Чехословакия). Всего под его руководством подготовлено 44 диссертации, включая 8 докторских. Все его ученики являются доцентами и профессорами, многие занимают руководящие должности в Белорусском государственном медицинском университете (БГМУ) и других вузах республики, а также за рубежом.

Петра Иосифовича приглашали в г. Росток, Магдебург, Грайфсвальд (Германия) для чтения лекций по анатомии вегетативной нервной системы студентам и преподавателям университетов.

Прекрасное впечатление о себе и о нашей стране Петр Иосифович оставил, участвуя более чем в 20 международных научных форумах (конгрессах, симпозиумах, конференциях) в разных странах (Бельгия, Болгария, Венгрия, Германия, Индия, Испания, Мексика, Чехословакия, Швейцария). В 1981 г. был единственным представителем Беларуси в Испании на конференции ЮНЕСКО, посвященной вопросам реабилитации инвалидов, где он выступал с докладом о состоянии дел в нашей республике по тематике конференции [1; 7; 8].

Ярким событием в научно-организационной деятельности Петра Иосифовича Лобко явилась организация и успешное проведение под его руководством в г. Минске в 1981 г. IX Всесоюзного съезда анатомов, гистологов и эмбриологов. Всего же Петр Иосифович организовал и провел 14 научных форумов (съездов, конференций, пленумов, симпозиумов).

Петр Иосифович Лобко опубликовал более 400 научных трудов, в том числе 16 монографий. Он являлся редактором 14 сборников научных работ.

Петр Иосифович выполнял большую общественную работу. Многие годы он был председателем Белорусского республиканского общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом Президиума Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, членом проблемной комиссии «Функциональная анатомия» при Минздраве СССР, членом Центральной учебно-методической комиссии по анатомии при Главном управлении учебных заведений Минздрава СССР, членом Ученого медицинского совета при Минздраве БССР, а с 1992 г. — членом координационного Совета ассоциации морфологов СНГ. На протяжении ряда лет являлся членом комиссии по выработке русского варианта международной анатомической номенклатуры, возглавлял Совет по защите диссертаций по морфологическим дисциплинам при МГМИ, свыше 20 лет руководил студенческим научным обществом МГМИ, был членом редколлегий журналов «Здравоохранение Белоруссии» (Беларусь), «Морфология» (Россия), «Клиническая анатомия и оперативная хирургия» (Украина), являлся почетным членом Кубинского, Северо-Кавказского и Украинского научных обществ анатомов, гистологов и эмбриологов, Российского научного общества нейроморфологов им. Б. И. Лаврентьева.

За заслуги перед страной Петр Иосифович удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Республики Беларусь» (1994), Государственной премии Республики Беларусь (1994) за учебное пособие (атлас) «Вегетативная нервная система» (издано в 1988 г. совместно с С. Д. Денисовым и П. Г. Пивченко для студентов медицинских и биологических вузов и факультетов, а также для научных сотрудников и врачей), награжден орденом Дружбы народов (1986), юбилейной медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина» (1970), медалями «За доблестный труд» и «Ветеран труда» (1987), знаком Н. И. Пирогова «За заслуги в гуманной деятельности Союза обществ Красного Креста и Красного Полумесяца СССР» (1982), знаками «Победитель социалистического соревнования 1976 г.», «Ударник коммунистического труда», «Ударник XI пятилетки», «Отличник здравоохранения» и «За отличные успехи в работе» (1978), Почетной грамотой Президиума Верховного Совета БССР (1979) и многими другими наградами. В 1981 г. за большие успехи в научной и педагогической деятельности, а также за активную общественную работу занесен в Книгу трудовой славы Московского района г. Минска [1; 2; 4].

Петр Иосифович Лобко стал также почетным доктором Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ) и награжден бронзовой медалью «За заслуги перед университетом», при этом он не являлся работником этого вуза. Связано это с тем, что в ГрГМУ он неоднократно читал лекции, пользовавшиеся огромной популярностью у студентов и преподавателей и всегда заканчивавшиеся бурными аплодисментами (его также приглашали читать лекции в Витебский и Гомельский медицинские университеты), являлся организатором трех научных конференций, которые проводили на базе ГрГМУ, принимал активное участие в формировании Совета по защите диссертаций (по специальностям «анатомия человека» и «хирургия») при ГрГМУ, членом которого он до последних дней жизни являлся, подготовил для университета трех докторов медицинских наук (И. Г. Жук, В. П. Юрченко, Е. С. Околокулак).

Профессор И. Г. Жук в настоящее время является ректором ГрГМУ. Петр Иосифович был избран также почетным доктором БГМУ [1; 2].

Петр Иосифович от природы был наделен колоссальным трудолюбием и работоспособностью. Его высочайший профессионализм и доброе отношение к людям вызывали у коллег, знакомых, друзей, у всех, кто его знал, чувство глубокого уважения и благодарности. При этом он был достаточно простым и скромным человеком, любившим истину.

Памяти профессора П. И. Лобко посвящаются научно-практические морфологические конференции (2014, 2019, 2024), в том числе с международным участием, организуемые кафедрой нормальной анатомии БГМУ и Белорусским научным обществом морфологов при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь [1; 9].

Петр Иосифович навсегда останется яркой звездой в истории БГМУ, Республики Беларусь и всего мирового научного морфологического сообщества.

Контактная информация:

Семененя Игорь Николаевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии.

Белорусский государственный медицинский университет.

Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 694-25-97.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. А. П., И. Н. С., Н. А. Т.

Сбор и обработка материала: В. А. П., И. Н. С., Н. А. Т.

Написание текста: В. А. П., И. Н. С., Н. А. Т.

Редактирование: В. А. П., И. Н. С., Н. А. Т.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Научно-педагогическая деятельность профессора П. И. Лобко / В. В. Руденок [и др.] // *Здравоохранение*. — 2019. — № 10. — С. 71—74.
2. Околоулак, Е. С. Светя другим, сгораю сам (памяти профессора Лобко П. И.) / Е. С. Околоулак // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2012. — № 3. — С. 89—91.
3. Денисов, С. Д. Петр Иосифович Лобко (К 60-летию со дня рождения) / С. Д. Денисов, П. Г. Пивченко, С. П. Ярошевич // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. — 1989. — Т. 97, № 8. — С. 111—112.
4. 85-летию со дня рождения Петра Иосифовича Лобко посвящается / П. Г. Пивченко [и др.] // *Медицинский журнал*. — 2015. — № 3. — С. 151—152.
5. Лобко Петр Иосифович (К 60-летию со дня рождения) // *Здравоохранение Белоруссии*. — 1989. — № 9. — С. 78.
6. Петр Иосифович Лобко (К 75-летию со дня рождения) [Электронный ресурс]. — БГМУ. — 2004. — № 3. — Режим доступа: <https://medmag.bsmu.by/vypuski/2004-3/petr-iosifovich-lobko-k-75-letiyu-so-dnya-rozhdeniya/>. — Дата доступа: 07.04.2024.
7. Неутомимый труженик науки [Электронный ресурс] / И. М. Катеренюк [и др.]. — Режим доступа: <https://ot.doctor.by/44-prazdniki-i-budni/298>. — Дата доступа: 06.04.2024.
8. Петр Иосифович Лобко 12.07.1929—22.08.2011 [Электронный ресурс] / И. М. Катеренюк [и др.]. — Режим доступа: https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/13298/1/Petr_losifovich_Lobko_12.07.1929_22.08.2011.pdf. — Дата доступа: 06.04.2024.
9. Конференция памяти Петра Иосифовича Лобко (1929—2011) / Н. А. Трушель [и др.] // *Здравоохранение*. — 2015. — № 3. — С. 78—80.

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 30.04.2024



Адрес редакционно-издательского сектора:

ул. Фабрициуса 28, 220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-67, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav1924@gmail.com

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте www.mrcmt.by

Учреждение не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

Подписные индексы:

для организаций — 749122,

для индивидуальных подписчиков — 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка: Н. М. Сыдыков, В. И. Гончаров
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. А. Голдарь

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 04.07.2024. Тираж 1003. Зак. 628.

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.