



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

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



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

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с сентября 1924 г.

Учредитель

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

Главный редактор Алексей Александрович ЩЕРБИНСКИЙ

Редакционная коллегия:

РИМАШЕВСКИЙ В. В. (председатель редакционной коллегии)

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

Редакционный совет:

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

Отв. секретарь

Е. М. БИЛЬДЮК



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)

MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

Published since September 1924

Ministry of public health of the Republic of Belarus foundation

Editor-in-Chief Alexey Alexandrovich SHCHERBINSKY

Editorial board:

RYMASHEUSKI V. V. (Chairman of the editorial board)

BUHLER M. V. (Germany)	MILKAMANOVICH V. K.
VASILEVSKIY I. V. (Germany)	MIKHAYLOV M. I. (Russia)
VEKSNER S. (USA)	MOROZOV D. A. (Russia)
VOLOTOVSKIY I. D.	MOKHORT T. V.
VARABEI A. V.	NASONOV E. L. (Russia)
GUBKIN S. V.	PERESADA O. A.
DANILOV D. E.	PFEIFER J. (Austria)
DZEHTSIAROU Y. G.	SEMENOV A. V.
DEDOV I. I. (Russia)	SLOBOZHANINA E. I.
DUBUSKE L. (USA)	SMYCHOK V. B.
ZATEVAKHIN I. I. (Russia)	SOLNTSEVA A. V.
KARPOV I. A.	SOROKA N. F.
KEVRA M. K. (ГЕРМАНИЯ)	TAPALSKY D. V.
KOVALENKO V. N. (Ukraine)	KHAJAYEU A. V.
KRASNY S. A.	CHUCHALIN A. G. (Russia)
KUBARKO A. I.	SHALKEVICH L. V.

Editorial council:

GORBICH Yu. L.	MIKHALOVSKIY V. P.
STAROVOYTOV A. G.	NICHITAYLO M. E. (Ukraine)
BELY S. A.	RUBNIKOVICH S. P.
VISHNEVETSKY M. L.	STOMA I. O.
GATSKO V. V.	CHUKANOV A. N.
GERASIMENKO M. A.	SHAMAL I. A.
ZHUK I. G.	SHILO V. D.
KEDA L. N.	YURKEVICH I. V.

Executive Secretary

A. M. BILDZIUK

Клиническая медицина

4 | Патогенетические аспекты поражения головного мозга у новорожденных при изоиммунизации по системам AB0 и резус
О. А. Прищепенко

13 | Медицинская абилитация недоношенных детей
И. В. Жевнеронок, В. Б. Смычек

23 | Шкала рисков развития неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей
В. Б. Смычек, И. В. Жевнеронок

32 | Диагностические возможности исследования цитокератина-18 при хронических заболеваниях почек у детей
О. А. Кондратенко, А. П. Мириленко, И. А. Козыро

40 | Влияние тяжести синдрома зависимости от алкоголя на особенности обработки зрительно-пространственной информации в тестах Корси, прокладывания пути и мысленного вращения
Г. О. Уселенок, А. А. Кирпиченко, А. Ф. Марцинкевич

Обмен опытом

53 | Хронические абсцессы легких и остаточные внутрилегочные полости: патогенез, дифференцированная лечебная тактика
А. Н. Лаптев, И. В. Орлова, Е. А. Лаптева, Е. И. Катибникова, В. Н. Белая

Социология медицины

71 | Питание и здоровье: актуальные медико-социальные аспекты
В. К. Милькаманович

Clinical medicine

4 | Pathogenetic aspects of brain damage in newborns during isoimmunization by the ab0 and rhesus systems
O. Pryshchepenka

13 | Medical habilitation of premature children
I. Zhauniaronak, V. Smychek

23 | Risk scale for the development of neurological disorders at an early age in premature infants
V. Smychek, I. Zhauniaronak

32 | Diagnostic possibilities of cytokeratin-18 investigation in chronic kidney diseases in children
O. Kondratenko, A. Mirilenko, I. Kazyra

40 | The influence of alcohol dependence syndrome severity on the features of visual-spatial information processing in Corsi, pathway and mental rotation tests
H. Usialionak, A. Kirpichenka, A. Martsinkevich

Exchange of experience

53 | Chronic lung abscesses and residual intrapulmonary cavities: pathogenesis, differentiated treatment tactics
A. Laptev, I. Orlova, E. Lapteva, E. Katibnikova, V. Belya

Sociology of medicine

71 | Nutrition and health: current medical and social aspects
V. Milkamanovich



Патогенетические аспекты поражения головного мозга у новорожденных при изоиммунизации по системам АВО и резус

О. А. Прищепенко

Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможность использования нейропротективных белков для подтверждения нарушений со стороны головного мозга у пациентов с изоиммунизацией по системам АВО и резус.

Материал и методы. В основную группу вошли пациенты с изоиммунизацией по системам АВО и/или резус-фактор ($n = 57$), в 1-ю группу вошли пациенты с неонатальной желтухой ($n = 30$), во 2-ю группу — пациенты с гипоксически-ишемической энцефалопатией ($n = 35$), в 3-ю группу — практически здоровые новорожденные ($n = 35$). Оценивали концентрацию нейропротективных белков, иммуноглобулинов, компонентов системы комплемента методом твердофазного иммуноферментного анализа и гиалуронидазной активности по разработанному нами способу.

Результаты. Установлено повышение уровня нейропротективной энолазы (NSE) и гиалуронидазной активности, а также снижение уровня нейротрофического фактора головного мозга, иммуноглобулинов G3 и компонента C5a системы комплемента у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга.

Заключение. В нашем исследовании у пациентов с изоиммунизацией наблюдается повышенный уровень NSE, сопоставимый с гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,1$). Установлено, что уровни BDNF и гиалуронидазной активности были снижены у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга.

Выявлено, что у пациентов с изоиммунизацией по системам АВО и резус имеются нарушения со стороны головного мозга, связанные с активацией системы комплемента иммуноглобулинами класса G3.

Для подтверждения наличия нарушений могут применяться исследования уровней нейропротективной энолазы, нейротрофического фактора головного мозга и гиалуронидазной активности.

Ключевые слова: гемолитическая болезнь новорожденных, изоиммунизация, АВО, резус-фактор, нейропротективные белки, нейропротективная энолаза (NSE), нейротрофический фактор головного мозга, BDNF, иммуноглобулины, IgG1, IgG3, C3a, C5a, гиалуронидазная активность.

Objective. To evaluate the possibility of using neuron-specific proteins to confirm brain disorders in patients with isoimmunization for the ABO and Rh systems.

Materials and methods. The main group included patients with ABO and/or Rhesus factor isoimmunization ($n = 57$), the comparison groups included patients with neonatal jaundice ($n = 30$), hypoxic-ischemic encephalopathy ($n = 35$) and practically healthy newborns ($n = 35$). Concentrations of neurospecific proteins, immunoglobulins, complement system components by solid-phase Enzyme-linked immunoassay and hyaluronidase activity by the method developed by us were evaluated.

Results. Increased level of neuron specific enolase and hyaluronidase activity as well as decreased level of brain-derived neurotrophic factor, immunoglobulins G3 and C5a component of complement system in patients with isoimmunization and brain disorders were found.

Conclusion. In our study, patients with isoimmunization showed elevated NSE levels comparable to hypoxic-ischemic encephalopathy ($p = 0,1$).

It was found that BDNF and hyaluronidase activity levels were decreased in patients with isoimmunization and brain disorders. It was found that patients with isoimmunization in the ABO and Rh systems had brain disorders associated with activation of the complement system by immunoglobulins of class G3.

To confirm the presence of disorders, studies of neuron-specific enolase, brain-derived neurotrophic factor and hyaluronidase activity levels can be used.

Key words: hemolytic disease of fetus and newborn, HDFN, isoimmunization, ABO, Rhesus-factor, neuron-specific proteins, neuron specific enolase, NSE, brain-derived neurotrophic factor, BDNF, immunoglobulins, IgG1, IgG3, C3a, C5a, hyaluronidase activity.

HEALTHCARE. 2025; 3: 4—12

PATHOGENETIC ASPECTS OF BRAIN DAMAGE IN NEWBORNS DURING ISOIMMUNIZATION BY THE ABO AND RHESUS SYSTEMS

O. Pryshchepenka

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБН) возникает в результате изоиммунизации матери к антигенам группы крови, экспрессируемым эритроцитами плода. На современном этапе адекватная иммунопрофилактика позволяет значительно снизить частоту ГБН. Однако было показано, что, несмотря на адекватную послеродовую профилактику, до 10 % Rh(D)-отрицательных женщин продолжали вырабатывать антитела против Rh(D), вероятно, вследствие небольших трансплацентарных, плодо-материнских кровоизлияний во время беременности [1].

Проведение антенатальной иммунопрофилактики позволило значительно снизить частоту ГБН и ее осложнений, однако было показано, что даже в странах с высоким уровнем дохода иммунопрофилактика не охватывает всех пациентов, а в странах с низким уровнем дохода демонстрирует минимальный охват. Это продолжает создавать тяжелое глобальное бремя гемолитической болезни плода и новорожденного, характеризующейся гибелью плода и тяжелыми последствиями в виде неонатальной анемии, неонатальной гипербилирубинемии и ядерной желтухи с потерей слуха и церебральными нарушениями [1—3].

Остается актуальным изучение изоиммунизации у новорожденных, а также ее осложнений, одно из которых — нарушение со стороны головного мозга. Для оценки нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации не существует четких диагностических критериев, поэтому необходимо дополнительное изучение.

Цель исследования — оценить возможность использования нейроспецифических белков для подтверждения нарушений со стороны головного мозга у пациентов с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус.

Материал и методы

Исследование выполняли по протоколу проспективного контролируемого исследования методов диагностики по типу «случай — контроль».

В основную группу вошли пациенты с изоиммунизацией по системам АВ0 и/или Rh-фактор ($n = 57$), среди которых 24 (42,1 %) мальчика и 33 (57,9 %) девочки в возрасте 6 [5—8] сут. жизни. При рождении срок гестации пациентов составлял 38 [37—39] нед., вес — 3180 [2560—3460] г, рост — 50 [48—52] см, индекс массы тела — 12,24 [11,3—13,24] кг/м².

У 51 (89,5 %) новорожденного с изоиммунизацией наблюдали нарушения нервно-рефлекторной деятельности различной степени выраженности в раннем неонатальном периоде. У 12 (21 %) новорожденных неврологический статус восстановился до физиологического к 8-м сут. жизни, и этот процесс расценивался как адаптационный механизм. У 39 (68,4 %) пациентов группы изоиммунизации на 9—10-е сут. жизни сохранялся неврологический дефицит в виде синдромов угнетения или возбуждения нервной системы, из них у 2 (3,5 %) — судорожный синдром. Таким пациентам установили осложнение основного заболевания «Нарушение

со стороны головного мозга (с синдромом угнетения или нервно-рефлекторной возбудимости ЦНС)» (МКБ-10 — Р91.8).

Таким образом, в зависимости от неврологического статуса пациентов с изоиммунизацией по системам АВ0 и/или Rh-фактор разделяли на подгруппы: пациенты с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга (n = 39) и пациенты с изоиммунизацией без нарушений со стороны головного мозга (n = 18). Подгруппы были сопоставимы по гестационному возрасту, полу и массе тела при рождении.

Для оценки влияния гипербилирубинемии на наличие нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации в 1-ю группу вошли пациенты с неонатальной желтухой (n = 30), среди которых 13 (43,3 %) мальчиков и 17 (56,7 %) девочек в возрасте 6 [5—8] сут. жизни. При рождении срок гестации пациентов составлял 38 [37—40] нед., вес — 3430 [2840—3850] г, рост — 51 [48—54] см, индекс массы тела — 12,99 [11,54—13,95] кг/м².

Для оценки влияния нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации на клинико-лабораторные показатели пациентов, а также для сопоставления результатов с таковыми показателями у пациентов с подтвержденными неврологическими нарушениями во 2-ю группу сравнения вошли пациенты с гипоксически-ишемической энцефалопатией (n = 35).

В группу пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией вошли новорожденные с подтвержденным диагнозом по данным объективного обследования, включая неврологический статус, методов визуализации независимо от степени тяжести заболевания. В исследование включено 23 (65,7 %) мальчика и 12 (34,3 %) девочек в возрасте 6 [5—8] сут. жизни. При рождении срок гестации пациентов составлял 38 [37—38] нед., вес — 2600 [2170—3350] г, рост — 48 [45—51] см, индекс массы тела — 11,5 [10,68—12,37] кг/м².

Пациенты 1-й и 2-й групп статистически значимо не отличались от пациентов основной группы по всем вышеперечисленным показателям ($p > 0,05$).

Для установления нормальных показателей изучаемых лабораторных явлений и выявления их отклонений от нормы в 3-ю группу вошли практически здоровые новорожденные (n = 35): 20 (57,1 %) мальчиков и 15 (42,9 %) девочек в возрасте 6 [5—8] сут. жизни. Статистически значимых различий от основной группы по полово-возрастной структуре выявлено не было. Клинико-анамнестические данные, лабораторные показатели, результаты инструментальных исследований у пациентов данной группы не отличались от референтных значений.

Критериями исключения из исследования явились наличие острых и врожденных заболеваний, которые могли бы повлиять на результат исследования (инфекционные заболевания, тяжелые аномалии развития, родовые травмы), а также недоношенность.

Клиническое наблюдение за пациентами выполняли в соответствии с клиническим протоколом от 18 апреля 2022 г. № 34 «Оказание медицинской помощи в неонатологии», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь [4].

У пациентов всех групп на 5—8-е сут. жизни брали биологический материал — сыворотку крови. Исследование концентрации нейронспецифической енолазы (NSE), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), белка S100B, иммуноглобулинов G1 (IgG1) и G3 (IgG3), компонентов С3а и С5а системы комплемента выполняли методом твердофазного ИФА.

Определение гиалуронидазной активности выполняли по разработанному нами способу [5].

Результаты обрабатывали при помощи пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Поскольку изучаемые показатели имели распределение, отличное от нормального ($p < 0,05$ для критерия Шапиро — Уилка и Лиллиефорса во всех перечисленных группах), использовали непараметрические методы статистики. Данные представляли в виде медианы (Me), нижнего 25-го (LQ) и верхнего 75-го (UQ) квартилей.

Для сравнения статистической значимости межгрупповых различий применяли U-критерий Манна — Уитни. Для определения межгрупповых различий трех и более групп выполняли дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий проводили попарное сравнение с применением U-критерия Манна — Уитни.

Для оценки диагностической значимости методов выполняли ROC-анализ. При этом были определены точки отсечения, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношение правдоподобия (LR), предикторное значение (PR). Модель считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты определения уровня нейронспецифической енолазы. У пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга уровень NSE (2,72 [2,35—3,33] нг/мл) статистически значимо выше, чем у пациентов без нарушений (2,11 [2,01—2,65] нг/мл) ($p = 0,0024$).

Уровень NSE у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо выше, чем у пациентов с неонатальной желтухой ($p < 0,0001$), практически здоровых новорожденных ($p < 0,0001$) и сопоставим с таким образом, у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,1$). Таким образом, у пациентов с изоиммунизацией имеются повреждения нейроцитов, сопоставимые с таковыми у пациентов с гипоксически-ишемическими повреждениями (табл. 1).

Проведение ROC-анализа показало, что у пациентов с уровнем NSE более 2,35 нг/мл на 5—8-е сут. в последующем (на 8—10-е сут.) подтверждается наличие нарушений со стороны головного мозга с чувствительностью 73,68 [56,9—86,6] % и специфичностью 70,59 [44,0—89,7] %.

Таблица 1

Сравнение уровня NSE у пациентов основной, 1-й, 2-й и 3-й групп

Группа	NSE, нг/мл	Z	p
Основная	2,72 [2,35—3,33]	$Z_{\text{осн.}-1} = 5,49$ $Z_{\text{осн.}-2} = -1,63$ $Z_{\text{осн.}-3} = 4,78$	$p_{\text{осн.}-1} < 0,0001$ $p_{\text{осн.}-2} = 0,10$ $p_{\text{осн.}-3} < 0,0001$
1-я	2,16 [1,92—2,27]		
2-я	2,80 [2,31—12,02]		
3-я	2,23 [1,88—2,29]		

Результаты определения уровня нейротрофического фактора головного мозга.

Установлено, что у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга уровень BDNF (7533,93 [6832,52—8522,31] пг/мл) статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений (8437,57 [7783,92—11472,74] пг/мл) ($p = 0,046$).

Уровень BDNF у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо ниже, чем у пациентов с неонатальной желтухой ($p = 0,0003$), гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,015$) и практически здоровых новорожденных ($p = 0,00004$) (табл. 2).

Проведение ROC-анализа показало, что у пациентов с уровнем BDNF, равным 7768,28 пг/мл и менее на 5–8-е сут., в последующем (на 8–10-е сут.) подтверждается наличие нарушений со стороны головного мозга с чувствительностью 65,79 [48,6–80,4] % и специфичностью 76,47 [50,1–93,2] %.

Таблица 2

Сравнение уровня BDNF у пациентов основной, 1-й, 2-й и 3-й групп

Группа	BDNF, пг/мл	Z	p
Основная	7533,93 [6832,52–8522,31]	$Z_{\text{осн.}-1} = -3,59$	$p_{\text{осн.}-1} = 0,0003$
1-я	8810,22 [8058,28–12400,08]	$Z_{\text{осн.}-2} = -2,44$	$p_{\text{осн.}-2} = 0,015$
2-я	9181,66 [7524,31–14472,95]	$Z_{\text{осн.}-3} = -4,13$	$p_{\text{осн.}-3} < 0,0001$
3-я	8874,13 [8298,80–14118,38]		

Результаты определения уровня гиалуронидазной активности. У пациентов с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус уровень гиалуронидазной активности (281,57 [154,3–315,11] ед.) статистически значимо выше, чем у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). В то же время уровень гиалуронидазной активности статистически значимо не различается в группах с неонатальной желтухой (202,39 [162,08–272,95] ед.) и гипоксически-ишемической энцефалопатией (152,54 [116,46–289,68] ед.), а также у пациентов с энцефалопатией и практически здоровых новорожденных (151,02 [112,69–176,97] ед.) ($p > 0,05$). Имеется статистически значимое повышение уровня гиалуронидазной активности у пациентов с неонатальной желтухой по сравнению с практически здоровыми новорожденными ($p = 0,000016$).

При разделении пациентов с изоиммунизацией на подгруппы в зависимости от наличия нарушений со стороны головного мозга статистически значимых различий между подгруппами установлено не было ($p > 0,05$).

Уровень гиалуронидазной активности у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга (281,57 [163,33–314,39] ед.) статистически значимо ниже, чем у пациентов с неонатальной желтухой ($p = 0,0077$), гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,024$) и практически здоровых новорожденных ($p = 0,00004$).

Проведение ROC-анализа показало, что у пациентов с уровнем гиалуронидазной активности более 278,16 ед. на 5–8-е сут. можно подтвердить наличие изоиммунизации у пациентов с желтухой с чувствительностью 52,83 [38,6–66,7] % и специфичностью 93,33 [77,9–99,2] %.

Результаты определения уровней иммуноглобулинов и компонентов системы комплемента. Для подтверждения гипотезы, что развитие нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации связано с иммунными механизмами, был выполнен анализ изменений уровней иммуноглобулинов класса IgG1, IgG3, компонентов C3a и C5a системы комплемента.

У пациентов с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус не наблюдалось статистически значимых различий уровня IgG1 по сравнению с пациентами 1-й, 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

При разделении пациентов с изоиммунизацией на подгруппы в зависимости от наличия нарушений со стороны головного мозга также не установлено статистически значимых изменений уровня ($p > 0,05$). Уровень IgG1 у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо не отличался от такового показателя у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

У пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга уровень IgG3 (5030,2 [3923,1—5521,17] мкг/мл) статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений (6329,83 [5222,73—7504,31] мкг/мл) ($p = 0,007$).

Уровень IgG3 у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо ниже, чем у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией (5805,16 [4423,7—6811,17] мкг/мл; $p = 0,027$) и практически здоровых новорожденных (6589,75 [5468,22—7889,38] мкг/мл; $p = 0,0004$).

У пациентов с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус не наблюдалось статистически значимых различий уровня компонента С3а системы комплемента по сравнению с пациентами 1-й, 2-й и 3-й групп ($p > 0,05$).

У пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга уровень компонента С3а системы комплемента (1097,7 [842,49—1404,06] пг/мл) статистически значимо ниже, чем у пациентов без нарушений (1652,54 [1378,59—2124,99] пг/мл) ($p = 0,0055$).

Уровень компонента С3а системы комплемента у пациентов с изоиммунизацией с нарушениями со стороны головного мозга статистически значимо ниже, чем у пациентов с гипоксически-ишемической энцефалопатией (1552,24 [1207,72—1893,41] пг/мл; $p = 0,0015$) и практически здоровых новорожденных (1354,64 [1145,08—2279,45] пг/мл; $p = 0,01$).

По данным литературы, NSE является показателем повреждения мембран нейротрофитов, и ее концентрация коррелирует со степенью тяжести поражения ЦНС [6]. В нашем исследовании у пациентов с изоиммунизацией наблюдается повышение уровня NSE, что отражает поражение клеток ЦНС, сопоставимое с гипоксически-ишемической энцефалопатией [7]. Такие изменения NSE могут использоваться для диагностики нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации [8].

BDNF относится к цитокинам семейства факторов роста и подсемейства нейротрофинов. Роль BDNF заключается в нейропротекции против тяжелого неонатального повреждения головного мозга. Во время роста плода аномалии в синтезе BDNF могут нарушить регуляцию развития ЦНС, в частности развития лимбической системы с длительным воздействием на нейронные связи [9; 10].

В нашем исследовании у пациентов с изоиммунизацией имеется нарушение выработки нейротрофического фактора головного мозга, что свидетельствует о хронических, внутриутробных нарушениях развития головного мозга, проявляющихся неврологическим дефицитом [11; 12]. При этом выработка BDNF снижена у пациентов как с клинически значимыми, так и с незначимыми неврологическими нарушениями.

Гиалуронидазная активность, с одной стороны, является показателем воспаления, с другой стороны, фермент вовлечен в процессы созревания олигодендроцитов у новорожденных [13]. У пациентов с изоиммунизацией имеется повышение гиалуронидазной активности как у пациентов с нарушениями, так и у пациентов без нарушений со стороны головного мозга, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса. При этом степень выраженности воспаления у пациентов с изоиммунизацией статистически значимо выше, чем у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп. Таким образом, у пациентов с гемолитической болезнью в качестве одного из факторов повреждения головного мозга выступает воспалительная реакция, в отличие от группы гипоксически-ишемической энцефалопатии, у которой показатель активности гиалуронидазы не отличается от группы практически здоровых новорожденных. В то же время повышение уровня гиалуронидазной активности отражает нарушение процессов миелинизации у этой группы новорожденных.

Также исследуемый показатель у пациентов с изоиммунизацией статистически значимо отличается от такового у пациентов 1-й группы, что позволяет использовать гиалуронидазную активность в качестве дополнительного дифференциально-диагностического теста, подтверждающего гемолитическую болезнь.

При изоиммунизации и ГБН гемолиз происходит под влиянием преимущественно материнских иммуноглобулинов G3 и в меньшей степени G1. Антитела активируют систему комплемента, каскад реакций которой приводит в конечном итоге к образованию мембраноатакующего комплекса, вызывающего гемолиз эритроцитов. Промежуточные компоненты активации системы комплемента могут служить маркерами этого процесса, а также сами являются анафилотоксинами, стимулирующими процессы воспаления и повреждения окружающих тканей [14]. В нашем исследовании было показано, что иммуноглобулины класса G1 и компонент C3a системы комплемента не вносят существенного вклада в патогенез гемолитической болезни новорожденных, а также не влияют на развитие нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации. В то же время у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга имеется снижение уровня иммуноглобулинов класса G3 и компонента C5a системы комплемента, что может свидетельствовать о расходовании иммуноглобулинов на гемолитическую реакцию и истощение их запасов.

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с изоиммунизацией наблюдается повышенный уровень NSE, сопоставимый с гипоксически-ишемической энцефалопатией ($p = 0,1$). Установлено, что уровни BDNF и гиалуронидазной активности были снижены у пациентов с изоиммунизацией и нарушениями со стороны головного мозга.

У пациентов с изоиммунизацией по системам АВО и резус имеются нарушения со стороны головного мозга, связанные с активацией системы комплемента иммуноглобулином класса G3.

Для подтверждения наличия нарушений могут применяться исследования уровней нейронспецифической енолазы, нейротрофического фактора головного мозга и гиалуронидазной активности.

Полученные данные могут стать основой для разработки новых методов диагностики и медицинской профилактики неврологического дефицита у пациентов с изоиммунизацией.

Исследование выполнено при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований.

Литература

1. *Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children / V. Pegoraro D. Urbinati, G. H. A. Visser [et al.] // PLoS ONE. — 2020. — Vol. 15, № 7. — DOI: 10.1371/journal.pone.0235807.*
2. *Zipursky, A. The global burden of Rh disease / A. Zipursky, V. K. Paul // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. — 2011. — Vol. 96, № 2. — P. 84—85.*
3. *Neonatal hyperbilirubinemia and Rhesus disease of the newborn: incidence and impairment estimates for 2010 at regional and global levels / V. K. Bhutani, A. Zipursky, H. Blencowe [et al.] // The Journal of Pediatric Research. — 2013. — Vol. 74, № S1. — P. 86—100.*
4. *Оказание медицинской помощи в неонатологии : клин. протокол : утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 34 от 18.04.2022 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. — URL: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/CProtokol/KP_Оказание_медицинской_помощи_в_неонатологии_постановление_M3_18042022_34.pdf (дата обращения: 24.06.2024).*
5. *Способ количественного определения гиалуронидазной активности : пат. № 24276 / С. А. Сенькович [и др.] ; заявитель УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». — № а 20220161 ; заявл. от 12.09.2022, зарегистрир. 02.05.2024.*
6. *Laboratory criteria of perinatal damage of central nervous system at premature newborns / V. A. Petrashenko, A. M. Loboda, O. I. Smiyan [et al.] // Wiadomości Lekarskie. — 2019. — Vol. 72, № 8. — P. 1512—1516.*
7. *Прищепенко, О. А. Уровни нейроспецифических белков у новорожденных детей с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус / О. А. Прищепенко, В. Е. Потапова, В. А. Малашкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2023. — № 3. — С. 59—66.*
8. *Метод диагностики нарушений со стороны головного мозга при изоиммунизации новорожденного : инструкция по применению № 036-0524 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 24.06.2024 / Витебск. гос. мед. ун-т, авт.-сост.: В. Е. Потапова, О. А. Прищепенко. — Витебск : ВГМУ, 2024. — 3 с.*
9. *BDNF-Overexpressing Engineered Mesenchymal Stem Cells Enhances Their Therapeutic Efficacy against Severe Neonatal Hypoxic Ischemic Brain Injury / So Yoon Ahn, Dong Kyung Sung, Yun Sil Chang [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. — 2021. — Vol. 22, № 21. — DOI: 10.3390/ijms22211395.*
10. *NGF and BDNF Alterations by Prenatal Alcohol Exposure / V. Carito, M. Ceccanti, G. Ferraguti [et al.] // Current Neuropharmacology. — 2019. — Vol. 17, № 4. — P. 308—317.*
11. *Прищепенко, О. А. Мозговой нейротропный фактор у новорожденных детей с изоиммунизацией по системам АВ0 и резус / О. А. Прищепенко, В. А. Малашкова // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XXII Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. — Витебск, 2022. — С. 340—343.*
12. *Прищепенко, О. А. Особенности уровней нейротропных биомаркеров у новорожденных с изоиммунизацией по основным эритроцитарным антигенам / О. А. Прищепенко // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : сб. тезисов 75-й юбилейной науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых. — Витебск, 2023. — С. 77—79.*

13. *Role of Recurrent Hypoxia-Ischemia in Preterm White Matter Injury Severity / M. W. Hagen, A. Riddle, E. McClendon [et al.] // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9, № 11. — DOI: 10.1371/journal.pone.0112800.*

14. *Garratty, G. The Significance of Complement in Immunohematology / G. Garratty, E. A. Stcane // CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. — 1984. — Vol. 20, № 1. — P. 25—56.*

Контактная информация:

Прищепенко Ольга Александровна — аспирант, ассистент кафедры педиатрии № 2.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Пр. Фрунзе, 27, 210009, г. Витебск.
Сл. тел. +375 212 36-97-06.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 25.10.2024

Принята к печати 11.11.2024

Медицинская абилитация недоношенных детей

¹И. В. Жевнеронок, ²В. Б. Смычек

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр медицинской
экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

Цель исследования. Улучшить эффективность медицинской абилитации (МА) недоношенных детей путем разработки комплекса мероприятий в неонатальном периоде и младенчестве с оценкой эффективности и влияния на исходы нейроразвития в скорректированном возрасте 2 лет.

Материал и методы. В исследование включено 212 недоношенных детей со сроком гестации 26–36 нед. Сформировано две группы: 1-я группа — пациенты, которым мероприятия МА выполняли в соответствии с основными направлениями разработанной методики в полном объеме ($n = 89$); 2-я группа — пациенты, которым МА проводили в соответствии со стандартными подходами ($n = 123$). Методом целевого отбора выполнено когортное проспективное лонгитудинальное сравнительное исследование.

Результаты. Разработана мультимодальная комплексная МА недоношенных, начинающаяся в первые месяцы постнатальной жизни. Результаты показали, что в 1-й группе в возрасте 2 лет в 71,9 % (64/89) случаев дети имели нормальное моторное, локомоторное, речевое, психическое развитие по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе — 5,7 % (7/123). Показано, что применение разработанной методики МА для недоношенных детей в 12,5 раза снижает риски нарушений нейроразвития в возрасте 2 лет ($ОШ = 12,5, 95\% ДИ (6,03–23,03); p_{Fisher} < 0,001$) по сравнению со 2-й группой, в которой дети получали стандартную медицинскую реабилитацию.

Заключение. Разработана эффективная методика комплексной МА для недоношенных детей с многовекторным воздействием, направленным на активизацию функционирования систем организма недоношенного ребенка, имеющих максимальный риск нарушения вследствие недоношенности и перинатального поражения ЦНС. Отсутствие нежелательных явлений подтверждает безопасность применения с началом в неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенные, медицинская абилитация, исходы развития.

Objective. To improve the effectiveness of medical habilitation of premature infants by developing a set of medical habilitation (MH) measures in the neonatal period and infancy, to evaluate the effectiveness and impact on neurodevelopmental outcomes at the corrected age of 2 years.

Materials and methods. The object of the study is premature infants with a gestation period of 26–36 weeks. The study included 212 premature infants. Two groups were formed: group 1 — patients, who underwent MH in accordance with the main directions of the developed methodology in full ($n = 89$); group 2 — patients, who underwent MH in accordance with standard approaches ($n = 123$). A cohort prospective longitudinal comparative study was conducted.

Results. A multimodal complex MH of premature infants, starting in the first months of postnatal life, was developed. The results showed that in the group 1 at the age of 2 years, in 71.9 % (64/89) cases, children had normal motor, locomotor, speech, and mental development, compared with a similar indicator in the group 2 — 5.7 % (7/123). It has been shown that the use of the developed MH method for premature infants reduces the risk of neurodevelopmental disorders at the age of 2 years by 12.5 times ($OR = 12.5, 95\% CI (6.03–23.03); p_{Fisher} < 0.001$), compared to the group 2, in which children received standard medical rehabilitation.

Conclusion. An effective method of complex MA for premature infants with multi-vector impact aimed at activating the functioning of the body systems of a premature infant that have the maximum risk of impairment due to prematurity and perinatal damage to the central nervous system has been developed. The absence of adverse events confirms the safety of use with the onset in the neonatal period.

Key words: premature babies, medical habilitation, developmental outcomes.

HEALTHCARE. 2025; 3: 13–22
MEDICAL HABILITATION OF PREMATURE CHILDREN
I. Zhauniaronak, V. Smychek

Реабилитация является неотъемлемой частью всеобщего охвата услугами здравоохранения наряду с укреплением здоровья, профилактикой и лечением. В предварительной повестке дня Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2021 г. одна из задач — укрепление и расширение услуг по реабилитации, абилитации, ассистивных технологий [1]. В политике здравоохранения разных стран, как с высоким, так и с низким уровнем дохода, недоношенность вызывает серьезную озабоченность [2]. Среди недоношенных детей порядка 16 % рождаются очень недоношенными (с гестацией менее 32 нед.), это дети с самым высоким риском неонатальных заболеваний и долгосрочных нарушений нейроразвития, включая стойкие двигательные нарушения, такие как церебральный паралич, также нарушения речевого развития, нейропсихологические проблемы, расстройства поведения, приводящие к инвалидности. Основной путь снижения детской инвалидности в раннем возрасте неотъемлемо связан с ее профилактикой и пристальным наблюдением за недоношенными детьми, поскольку по факту преждевременного рождения они составляют высокую группу риска перинатальных поражений нервной системы с неблагоприятными исходами развития. Для недоношенных детей целесообразно и оправданно применять термин «абилитация», который представляет собой систему мероприятий, направленных на развитие у ребенка функций, изначально отсутствующих или нарушенных, на предотвращение появления у преждевременно рожденного ребенка неврологических нарушений, ограничений жизнедеятельности или уменьшение степени их выраженности. Целью абилитации является формирование и развитие новых навыков, отсутствующих на момент проведения мероприятий восстановительного лечения. Одной из важных причин неблагоприятных исходов развития является повреждение белого вещества головного мозга у недоношенных новорожденных, которое, несмотря на успехи неонатологии, остается распространенным [2; 3]. Для определения прогноза нейроразвития недоношенных детей в отдаленном периоде много надежд возлагалось на МРТ головного мозга с выявлением четких структурных нарушений в неонатальном периоде. Однако природа повреждения белого вещества головного мозга эволюционировала, со снижением частоты кистозной перивентрикулярной лейкомалии и увеличением более тонких некистозных патологий, таких как точечные поражения белого вещества и диффузное повреждение с отсроченной потерей объема ткани [4; 5]. Подход с расчетами касательно повреждения объема головного мозга для прогноза развития недоношенного ребенка неприменим в повседневном клиническом использовании [6] до момента, пока не будут унифицированы параметры расчетов и компьютерные программы, учитывающие многие факторы, включая срок гестации при рождении. Это важно помнить, потому что при оценке абилитационного прогноза и при составлении программ абилитации учитываются результаты обследования и морфологические изменения головного мозга, которые при нейровизуализации в первые месяцы жизни могут не показать явных структурных поражений, в связи с чем настороженность в плане неблагоприятных исходов в развитии снижается. Для уменьшения рисков отсроченных на-

рушений в нейроразвитии у недоношенных детей необходимо использовать превентивную стратегию со своевременным проведением медицинской абилитации (МА). И если для начала абилитации у взрослых пациентов почти нет ограничений, то для недоношенных новорожденных ситуация диаметрально другая — на этапе неонатального периода используется охранительный режим для уменьшения стресса от окружающей среды, который включает минимизацию всех манипуляций с ребенком. В этой связи вопросы, когда начинать мероприятия медицинской абилитации и какие мероприятия являются наиболее важными в первые месяцы жизни, подвергаются дискуссиям, при этом первые месяцы постнатальной жизни крайне важны. Основой для эффективности абилитации недоношенных может служить пластичность мозга с его особенностью в виде коллатерального аксонального спрутинга, который активно функционирует на протяжении пре- и перинатального периодов [7]. Возможность формирования новых, не имевшихся до этого психических и физических функций у детей реализуется за счет нейропластичности сохранных структурно-функциональных образований, в частности, за счет активной миелинизации, пролиферации, синаптогенеза и др. При поражении белого вещества головного мозга срабатывает система аксонального обхода места поражения за счет образования значительного количества новых аксональных путей, так называемое аксональное ветвление (аксональный скрутинг) [7]. Данная возможность головного мозга на раннем этапе развития ребенка позволяет сохранить и перераспределить его соматосенсорные функции. При этом особым явлением в данной области является «рекрутинг», суть которого состоит в том, что при выполнении повторных физических упражнений происходит активация новых корковых областей рядом с основной моторной зоной, что способствует развитию двигательных функций. Кроме этого, большое значение имеет то, что в первые месяцы и в 2 года жизни существует значительное количество синаптических связей, увеличивающих возможность синаптической пластичности и, соответственно, функциональной перестройки нервной ткани. Вследствие того что пластичность мозга снижается с возрастом ребенка, для МА недоношенных новорожденных необходимо максимально использовать неонатальный период и первые месяцы постнатальной жизни с целью компенсаторных воздействий и снижения неблагоприятных исходов развития. Таким образом, МА — важный способ улучшить прогноз развития детей [8—14]. Выжидательная тактика применительно к недоношенным детям до момента появления задержки в развитии неприемлема, поскольку ранняя неврологическая дисфункция поражений ЦНС может быть не выражена. Например, в течение первых месяцев жизни у недоношенных детей с поражением мозга, в дальнейшем приводящим к детскому церебральному параличу (ДЦП), могут наблюдаться относительно типичный мышечный тонус и рефлексы, в отличие от доношенных детей, у которых неврологические проблемы клинически проявляются рано [10].

Цель исследования — улучшить эффективность МА недоношенных детей путем разработки комплекса мероприятий в неонатальном периоде и младенчестве с оценкой эффективности и влияния на исходы нейроразвития в скорректированном возрасте 2 лет.

При разработке МА учитывался постконцептуальный возраст недоношенных детей и сенсорные периоды, в которых должны активизироваться функции, соответствующие данному скорректированному возрасту с учетом недоношенности (рис. 1), поскольку избирательное воздействие в эти периоды поможет быстрее сформировать новые навыки.

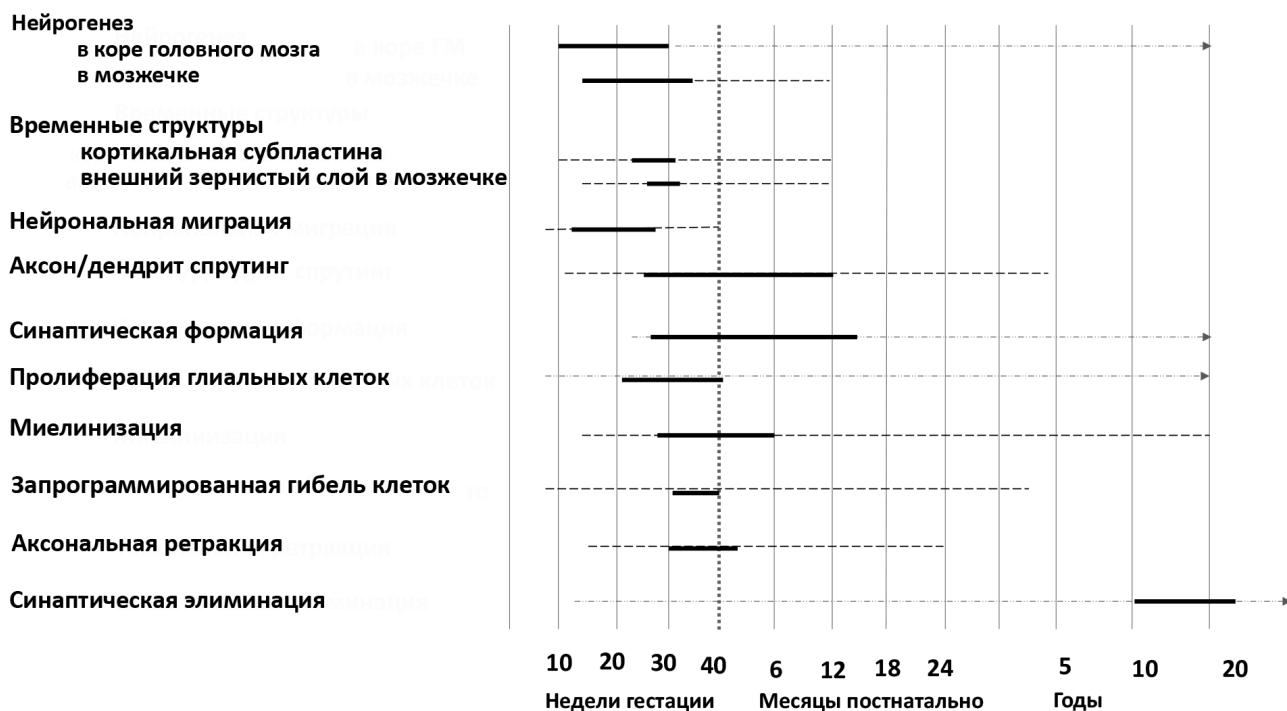


Рис. 1. Схематический обзор процессов развития, происходящих в мозге человека: жирные линии указывают на то, что процессы, упомянутые в левой части, очень активны, пунктирные линии — процессы все еще продолжаются, но в меньшей степени [10; 11]

Материал и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры детской неврологии в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» с проведением исследования в педиатрических отделениях, а также на последующих этапах в возрасте до 1 года и до 2 лет в УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психо-неврологическими нарушениями» и в Республиканском центре детской неврологии, работающем на функциональной основе.

Объектом исследования являлись недоношенные со сроком гестации от 26 до 37 нед. в возрасте от рождения до 2 лет включительно. В исследование включено 212 недоношенных детей. Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Кохрейна — Мантеля — Ханцеля. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p = 0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского университета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Критерии включения: недоношенные дети со сроком гестации менее 37 нед., самостоятельное дыхание, согласие родителей на проведение разработанной МА. Критерии исключения: врожденные пороки развития, генетические заболевания обмена веществ, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), агрессивная ретинопатия, отсутствие согласия родителей на проведение МА и реабилитации.

Перед началом проведения МА сформировано две группы: 1-я группа — пациенты, которым мероприятия МА выполняли в соответствии с основными направлениями разработанной методики в полном объеме ($n = 89$); 2-я группа — пациенты, которым МА проводили в соответствии со стандартными подходами ($n = 123$). Методом целевого отбора выполнено когортное проспективное лонгитудинальное сравнительное исследование, в котором сравнивали две группы. Перед проведением комплексной МА всем новорожденным определен уровень реабилитационного прогноза, результаты представлены в таблице.

Распределение пациентов 1-й и 2-й групп по уровню реабилитационного прогноза

Прогноз	1-я группа	2-я группа
Благоприятный	26 (29,2 %)	33 (26,8 %)
Сомнительный	48 (53,9 %)	64 (52,1 %)
Неблагоприятный	15 (16,8 %)	26 (21,1 %)
Всего	89 (100,0 %)	123 (100,0 %)

Сравнение показало, что по уровню установленного прогноза у детей 1-й и 2-й групп на старте исследования значимых различий не было ($p_{\text{Фишера}} > 0,05$), таким образом, сравниваемые группы однородные.

Недоношенные дети каждые 3 мес. проходили неврологический осмотр. При каждом посещении оценивали грубую и мелкую моторику, развитие постурального тонуса и неврологические функции, такие как рефлексы, клонусы, спастичность, паттерны движения.

Результаты и обсуждение

Разработана методика абилитации недоношенных детей в первый год жизни, которая предполагает последовательную реализацию нескольких этапов:

- 1) проведение абилитационно-экспертной диагностики [12];
- 2) определение целевых задач абилитации конкретного ребенка с учетом его недоношенности;
- 3) формирование и выполнение индивидуальной программы (плана) абилитации (реабилитации) с учетом коморбидности;
- 4) оценка эффективности проведенных абилитационных (реабилитационных) мероприятий.

Для МА необходимо воздействовать на недостаточно сформированные функциональные системы путем локального средового воздействия на мозг через активизацию органов чувств. В рамках настоящего исследования разработана методика комплексной МИ с многовекторным воздействием, направленным на активизацию функционирования систем организма недоношенного ребенка, имеющих максимальный риск

нарушения или уже нарушенных вследствие недоношенности и перинатального поражения ЦНС, связанного с преждевременным рождением. Мозг получает информацию от органов чувств: зрение, слух, осязание, вкус (оромандибулярная зона), что легло в основу разработанной МА недоношенных. На рис. 2 представлена схема мультимодального воздействия.

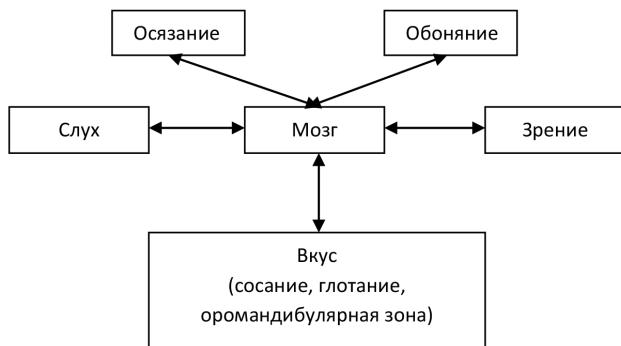


Рис. 2. Схема мультимодального воздействия при медицинской абилитации недоношенных детей

Комплексная МА в первые месяцы постнатальной жизни включала нижепредставленные мероприятия.

1. Образование мам — заключалось в том, чтобы научить родителей понимать сигналы общения своих младенцев, проводить тактильную и кинестетическую стимуляцию, подбирать игрушки для обогащения развития, использовать различные положения для стимуляции ребенка и общения с ним, развивая навыки антигравитации.

2. Укладки «гнездование» — первые недели укладки выполняли в позе «внутриутробного пребывания», за 30 мин до еды или через 1 ч после еды. До и после вмешательства ребенка помещали в «гнездо» на 10 мин на бок, сначала без каких-либо дополнительных вмешательств.

3. Слуховое воздействие — голос матери сопровождал мероприятия МА (маме на протяжении всей процедуры рекомендовано разговаривать с ребенком тихим мелодичным голосом).

4. Тактильное воздействие — каждая стимуляция состояла из 5-минутной медленной тактильной стимуляции (сначала с легким давлением, затем с поглаживанием). Во время тактильной стимуляции ребенка укладывали на спину, особенность состояла в последовательности мероприятия: активизация зон «рука-нога» (сначала правой стороны, затем левой) — лицо — грудь — живот. В основу данного подхода положен механизм стимуляции соматосенсорной зоны сначала правого полушария головного мозга, затем левого.

5. Далее проводили 4-минутную кинестетическую стимуляцию с выполнением пассивных движений в бедре, колене, лодыжке, плече, локте, запястье. Сеансы стимуляции проводили 2 раза в день, по крайней мере через 2 ч после предыдущего кормления, в течение 15 дней, при этом все кинестетические приемы осуществляли сначала на правых конечностях, затем на левых. Данный комплекс основан на протоколе L. J. Moye-Mileur [13], но был модифицирован, включал разгибание и сгибание в суставах запястья, локтя, плеча, голеностопного, коленного и тазобедренного суставов. Движения выпол-

няли медленно сверху вниз, с легким давлением в пределах диапазона движений, сначала с одной стороны (правая рука, правая нога), затем с другой (левая рука, левая нога). Всего был проведен 21 сеанс в течение 21 дня.

6. Орально-моторное воздействие — ватный тампон смачивали в физиологическом растворе и протирали по внешней стороне щеки по направлению от угла рта до корня уха, затем область между носом и верхней губой. Другим смоченным тампоном совершали аналогичные движения с внутренней стороны щеки и десен. Для стимуляции языка и сосательного рефлекса выполняли несколько движений на область языка (слегка надавливали), выполняли продвижение кончика языка наружу, несколько раз приподнимали язык, стимулировали и завершали поглаживающими движениями области щеки и перед ухом. Время стимуляции с каждой стороны составляло 2—3 мин.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании было показано, что орально-моторное вмешательство ускоряло срок формирования сосательного рефлекса даже у детей с недоношенностью 26—29 нед. и не вызывало нежелательных явлений [14], что дало основание в нашем исследовании рассматривать его как плодотворно влияющий на развитие ряда функций ЦНС и обосновало интеграцию в программу МА недоношенных детей.

7. Для сенсорной стимуляции использовали три вида шариков: один — с чередующимися полосками черного и белого цвета, второй — зеленого цвета, третий — красного. Начинали с контрастной стимуляции, затем использовали цветовые шарики, сначала привлекали внимание ребенка для фиксации взгляда, держа шарик на расстоянии 20—30 см от глаз, затем начинали движение, сдвигая по горизонтальной плоскости на небольшое расстояние (5—10 см), в последующем увеличивая амплитуду движений. В течение сеанса фоном звучал голос матери, играла музыка, чтобы стимулировать способность отслеживать и слышать одновременно, время воздействия составляло до 20 мин. Обоснованием интеграции данного метода в программу послужила необходимость влияния визуального опыта. Некоторые исследования показывают, что недоношенные дети открывают глаза к 26-й нед. гестации, что позволяет им получать визуальную информацию, к 31-й нед. у них появляются зрачковые реакции; что касается подкорковых реакций, то к 31-й нед. можно зарегистрировать волновые компоненты от вызванного зрительного потенциала [15]. Результаты некоторых исследований указывают на то, что недоношенные новорожденные получают визуальную информацию и реагируют на нее до наступления существующего срока, таким образом, существует потенциал для визуального опыта, формирующего развитие в этот период [15].

8. Метод «кенгуру» — позволяет снизить стресс, тесный тактильный контакт с матерью активизирует и процессы стимуляции обоняния (ребенок чувствует запах матери и молока, при отсутствии голоса успокаивается). Данный метод также способствует взаимодействию, привязанности между младенцем и матерью, которые необходимы для эмоционального и социального контакта. ВОЗ определила метод «кенгуру» как ранний непрерывный и продолжительный контакт «кожа к коже» между матерью и новорожденным, при этом в процедуре могут участвовать как мама, так и отец.

9. Метод сухой иммерсии — начинали после перевода недоношенного ребенка из отделения интенсивной терапии на этап выхаживания, выполняли с помощью реабилитационных кроваток «Сатурн». Процедуру начинали с 30 мин в день, увеличивая

до 60 мин, периодичность — 1 раз в день, курс составлял от 10 до 15 процедур. В дальнейшем на амбулаторном этапе проводили позиционное укладывание в гамаке, выполняли до возраста 3 мес. постнатально.

10. Гидротерапия — для разработки подходов гидротерапии использовались методы, описанные в исследовании J. K. Sweeny [16] и C. Vignochi [17]: младенца помещали в воду с температурой 37,2—38 °C, поддерживали голову, шею, таз. В 1-ю мин давали адаптироваться в водной среде, затем в течение 10 мин выполняли вращательные движения, при этом голова и шея оставались неподвижными, затем таз оставался неподвижным при движении верхних конечностей. Программу выполняли в домашних условиях, через день в течение 1 мес.

После 44 нед. постконцептуального возраста активно проводили стимуляцию нейромоторного развития, физиотерапию, рефлексотерапию, массаж, ЛФК, использовали методики пассивных и активных упражнений для стимуляции и формирования у младенцев новых навыков в соответствии с их позой, мышечным напряжением и рефлексами в течение не менее 10 мин, чтобы способствовать нейромоторной функции у ребенка.

Постконцептуальный возраст, в котором начинали МА недоношенным детям, варьировал в диапазоне от 32 нед. до 3 мес. В 1-й группе в 6 случаях недоношенные дети были взяты в МА после верификации по результатам нейровизуализации кистозной перивентрикулярной лейкомалии. В качестве метода клинического контроля состояния и развития функций ЦНС применяли показатели возрастной нормы и соответствия им, оценивали наличие и характер изменений со стороны двигательной и координаторной систем, речевой функции; при нарушении хотя бы в одной исходы развития в возрасте 2 лет оценивали как с неврологическими нарушениями, при отсутствии отклонений от соответствующих возрастных норм — без неврологических нарушений.

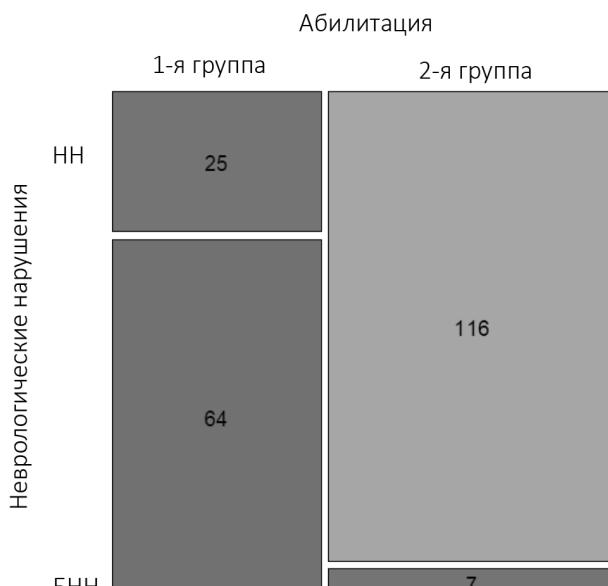


Рис. 3. Частота неврологических нарушений (НН) и случаев без нарушений нейроразвития (БНН) у недоношенных детей в 1-й и 2-й группах

В конечной точке исследования, в постконцептуальном возрасте 2 лет, была выполнена сравнительная оценка исходов нейроразвития недоношенных детей в исследуемых группах, установлено, что в 1-й группе в 71,9 % (64/89) случаев дети имели нормальное моторное, локомоторное, речевое, психическое развитие по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе — 5,7 % (7/123) ($p_{\text{Кокрейна} - \text{Мантель} - \text{Ханцеля}} < 0,001$). Результаты показали, что применение разработанной методики МА для недоношенных детей в 12,5 раза снижает риски нарушений нейроразвития в возрасте 2 лет ($\text{ОШ} = 12,5$, 95 % ДИ (6,03—23,03); $p_{\text{Фишера}} < 0,001$) по сравнению со 2-й группой, в которой дети получали стандартную медицинскую реабилитацию (рис. 3).

Применение разработанной МА в 1-й группе не выявило ни одного случая развития нежелательных явлений или состояний, потребовавших отмены мероприятий, что подтверждает ее безопасность и обосновывает интеграцию в существующие программы абилитации.

Таким образом, разработана методика комплексной МА для недоношенных детей с многовекторным воздействием, направленным на активизацию функционирования систем организма недоношенного ребенка, имеющих максимальный риск нарушения или уже нарушенных вследствие недоношенности и перинатального поражения ЦНС, связанного с преждевременным рождением. Применение разработанной методики МА для недоношенных детей в 12,5 раза снижает риски нарушений нейроразвития в возрасте 2 лет; отсутствие нежелательных явлений подтверждает безопасность применения с началом в неонатальном периоде.

Литература

1. Глобальные стратегии и планы действий, срок выполнения которых истекает в течение одного года // Всемирная организация здравоохранения. Исполнительный комитет, 148-я сессия. — 2021. — URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB148/B148_36-ru.pdf (дата обращения: 25.01.2025).
2. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth // World Health Organisation. — Geneva ; Switzerland, 2012. — URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241503433> (дата обращения: 25.01.2025).
3. Predicting developmental outcomes in preterm infants: A simple white matter injury imaging rule / D. Cayam-Rand, T. Guo, R. E. Grunau [et al.] // Neurology. — 2019. — Vol. 93, № 13. — P. 1231—1240.
4. Diminished white matter injury over time in a cohort of premature newborns / D. Gano, S. K. Andersen, J. C. Partridge [et al.] // Journal of Pediatrics. — 2015. — Vol. 166. — P. 39—43.
5. Back, S. A. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms / S. A. Back // Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. — 2006. — Vol. 12. — P. 129 —140.
6. A fast segmentation-free fully automated approach to white matter injury detection in preterm infants / S. Mukherjee, I. Cheng, S. Miller [et al.] // Journal Medical & Biological & Engineering & Computing. — 2019. — Vol. 57. — P. 71—87.
7. Пинчук, Д. Ю. Детский церебральный спастический паралич: о дезинтегративных механизмах постнатального дизнейроонтогенеза и возможностях реабилитации / Д. Ю. Пинчук, В. А. Бронников, Ю. И. Кравцов. — СПб. : Человек, 2014. — 420 с.

8. Anderson, P. J. *Neuropsychological outcomes of children born very preterm* / P. J. Anderson // *Seminars Fetal Neonatal Medicine*. — 2014. — Vol. 19, № 2. — P. 90—96.
9. Koldewijn, K. *A neurobehavioral intervention and assessment program in very low birth weight infants: outcome at 24 months* / K. Koldewijn, A. van Wassenaer, M. J. Wolf // *Journal of Pediatrics*. — 2010. — Vol. 156, № 3. — P. 359—365.
10. Hadders-Algra, M. *Early diagnosis and early intervention in cerebral palsy* / M. Hadders-Algra // *Frontiers in Neurology*. — 2014. — Vol. 5. — P. 185.
11. Hadders-Algra, M. *Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities* / M. Hadders-Algra // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, № 4. — P. 861.
12. Жевнеронок, И. В. Абилитационный прогноз недоношенных новорожденных детей / И. В. Жевнеронок, В. Б. Смычек // Журнал Гродненского медицинского университета. — 2024. — Т. 22, № 5. — С. 416—422.
13. *Maternal-administered physical activity enhances bone mineral acquisition in premature very low birth weight infants* / L. J. Moyer-Mileur, S. D. Ball, V. L. Brunstetter, G. M. Chan // *Journal of Perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. — 2008. — Vol. 28, № 6. — P. 432—437.
14. *The effects of premature infant oral motor intervention (PIOMI) on oral feeding of preterm infants: a randomized clinical trial* / H. Ghomia, F. Yadegarib, F. Soleimania [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2019. — Vol. 120. — P. 202—209.
15. Bosworth, R. G. *Chromatic and luminance contrast sensitivity in fullterm and preterm infants* / R. G. Bosworth, K. R. Dobkins // *Journal of Vision*. — 2009. — Vol. 9, № 13. — P. 1—16.
16. Sweeney, J. K. *Neonatal hydrotherapy: an adjunct to developmental intervention in an intensive care nursery setting* / J. K. Sweeney // *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics*. — 1983. — Vol. 3. — P. 39—52.
17. Vignochi, C. *Efeitos da fisioterapia aquática na dor e no estado de sono e vigília de recém-nascidos pré-termo estáveis internados em unidade de terapia intensiva neonatal* // C. Vignochi, P. P. Teixeira, S. Nader // *Revista Brasileira de Fisioterapia*. — 2010. — Vol. 14, № 3. — P. 214—220.

Контактная информация:

Жевнеронок Ирина Владимировна — к. м. н., доцент, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ, главный внештатный специалист по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 374-89-30.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Ж.
Сбор информации и обработка материала: И. В. Ж.
Написание текста: И. В. Ж.
Редактирование: В. Б. С.
Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 27.01.2025

Принята к печати 28.01.2025

Шкала рисков развития неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей

¹В. Б. Смычек, ²И. В. Жевнеронок,

¹Республиканский научно-практический центр медицинской экспертизы и реабилитации, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Цель исследования. Установить значимые в неонатальном периоде клинические параметры, определяющие у недоношенных детей с разным сроком гестации высокий и низкий риск развития неврологических нарушений в скорригированном возрасте 1,6 года.

Материал и методы. Выполнено ретроспективно-проспективное исследование с участием 212 недоношенных детей, рожденных на сроке от 26 до 37 нед. гестации. В зависимости от гестации сформированы четыре группы: 1-я группа — до 28 нед. (n = 36); 2-я группа — 28–31 нед. (n = 51); 3-я группа — 32–33 нед. (n = 55); 4-я группа — 34–36 нед. (n = 70).

Результаты. Разработана количественная балльная шкала рисков развития неврологических нарушений у недоношенных детей в постконцептуальном возрасте 1,6 года, которая на основании итоговой суммы баллов позволяет относить конкретного ребенка к группе высокого или низкого риска нарушений нейроразвития. Установлено, что исследуемая модель имеет точность прогноза 86,3 % (95 % ДИ (0,853–0,908)), специфичность — 0,672 (95 % ДИ (0,653–0,748)), чувствительность — 0,912 (95 % ДИ (0,888–0,958)).

Заключение. При многофакторной логистической регрессии установлено, что в период неонатального периода у недоношенного ребенка на основании итоговой суммы баллов параметров разработанной шкалы можно достоверно прогнозировать наличие неврологических нарушений спустя год и более постнатально.

Ключевые слова: прогноз, недоношенные, развитие, ранний возраст.

Objective. To establish clinical parameters that are significant in the neonatal period and determine the high and low risk of developing neurological disorders at the age of 1,6 year, adjusted for gestation at birth, in premature infants with different gestational ages.

Materials and methods. A retrospective-prospective study included 212 premature babies born between 26 and 37 weeks of gestation. Four groups were formed depending on the gestational age at birth: up to 28 weeks (n = 36); 28–31 weeks (n = 51); 32–33 weeks (n = 55); 34–36 weeks (n = 70).

Results. A quantitative risk scale for the development of neurological disorders in premature infants at postconceptual age of 1,6 years has been developed. Based on the total score, this scale allows a particular child to be classified into a high or low risk group for neurodevelopmental disorders. It was found that the studied model has a predictive accuracy of 86.3 % (95 % CI (0.853–0.908)), specificity of 0.672 (95 % CI (0.653–0.748)) and sensitivity of 0.912 (95 % CI (0.888–0.958)).

Conclusion. The definition of risk groups is scientifically substantiated and has advantages, in particular, it allows for a unified approach in assessment not only by rehabilitation doctors, but by pediatricians, neonatologists, and neurologists. It is easy to use, does not require computer programs or technical equipment, which eliminates additional costs.

Key words: forecast, prematurity, development, early childhood.

HEALTHCARE. 2025; 3: 23–31

RISK SCALE FOR THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS AT AN EARLY AGE IN PREMATURE INFANTS

V. Smychek, I. Zhauniaronak

Недоношенный новорожденный определяется Всемирной организацией здравоохранения как живорожденный новорожденный в сроке до 37 нед. беременности [1]. По данным Организации Объединенных Наций, в период с 2010 по 2020 г. в мире родились недоношенными 152 млн детей [2]. В последнее время в большинстве стран зафиксирован рост преждевременных родов со средним показателем 10,6 % от всех родов [1], при этом в Республике Беларусь этот показатель остается низким и составляет около 4 % [3]. Разработано несколько систем классификаций преждевременных родов и стандартизации степени недоношенности. Наиболее распространена система классификации по сроку гестации при рождении, в которой преждевременно рожденные новорожденные называются «крайне недоношенные», родившиеся на сроке менее 28 нед., «очень недоношенные» — от 28 до 32 нед., «умеренно недоношенные» — от 32 до 34 нед., «поздние недоношенные» — от 34 до 37 нед. [4]. Недоношенность считается фактором риска как краткосрочных, так и долгосрочных осложнений. Краткосрочные осложнения обычно возникают в первые дни жизни, к ним относятся респираторные нарушения (дистресс-синдром и бронхолегочная дисплазия), некротизирующий энтероколит, сепсис, трудности с кормлением, проблемы со зрением и слухом, а также неврологические осложнения, включая перивентрикулярную лейкомаляцию, внутрижелудочковые кровоизлияния, энцефалопатию, судороги, впоследствии часто приводящие к инвалидности [4]. Достижения в области здравоохранения повысили показатели выживаемости недоношенных детей, однако количество недоношенных детей с неблагоприятным отдаленным прогнозом нейроразвития значительно не меняется. В последнее время исследования сосредоточены на поиске диагностических инструментов, позволяющих проводить раннюю диагностику и обеспечивать своевременное вмешательство у очень недоношенных и крайне недоношенных для минимизации инвалидизирующих заболеваний, таких как детский церебральный паралич, однако в структуре всех преждевременно рожденных детей 85 % рождается с умеренной и поздней недоношенностью, их рассматривают с позиции «почти доношенные», и настороженность к ним в отношении нарушений нейроразвития низкая. Однако у этой категории детей уровень локомоторных, речевых нарушений, синдрома дефицита внимания, специфических расстройств обучения, психологических и психических расстройств выше чем у доношенных [4; 5], что обосновывает разработку шкалы рисков развития неврологических нарушений в раннем возрасте у недоношенных детей.

В практике врачей широко используется понятие «группа риска по патологии ЦНС», однако оно применяется для всех новорожденных без выделения категории недоношенности и не имеет количественной балльной оценки, позволяющей категоризировать новорожденных к группе высокого и низкого риска. В настоящее время новорожденных относят в группу риска по патологии ЦНС в случаях наличия в анамнезе внутриматочной гипоксии, оперативного родоразрешения, патологического течения родов, аномального предлежания, веса более 4000 г, многоплодной беременности,

преждевременных родов, TORCH — инфекции у матери, диагностированной во время беременности. Таким образом, почти все перечисленные параметры больше относятся к акушерским факторам риска реализации нарушений функций ЦНС в неонатальном периоде, но никак не могут отражать прогноз нейроразвития в отдаленном периоде, поскольку не учитываются первые месяцы постнатальной жизни преждевременно рожденных недоношенных. Кроме того, согласно существующим параметрам всех недоношенных одинаково относят к группе риска по патологии ЦНС. Для прогнозирования нейроразвития недоношенных важно акцентировать, что под риском патологии ЦНС следует понимать вероятность развития неврологических нарушений в отдаленный период, а под факторами риска — различные причины, особенности организма, внешние воздействия, приводящие к увеличению вероятности возникновения патологии.

У недоношенных детей имеются структурно-функциональная незрелость ЦНС и не завершенность становления моторных, психических и социальных функций, что значительно влияет на неопределенность прогноза в отношении возможности реализации этих функций в перспективе, особенно прогноз затруднителен в первые 3—6 мес., когда неврологическая патология может еще клинически не проявиться. Важно, что развитие мозга предполагает наличие временных структур, а это означает, что поведение на ранних стадиях постнатальной жизни недоношенных опосредовано другими схемами с участием временных структур мозга. Главным образом это касается кортикальной субпластинки — временной структуры между кортикальной пластинкой и будущим белым веществом головного мозга, это главный участок нейрональной дифференцировки и синаптогенеза, который получает первые растущие корковые аfferенты, в частности таламокортикальные [6]. Субпластинка становится наиболее толстой на 28—34-й нед. гестации, постепенно нейроны субпластинки подвергаются апоптозу, позднее сформированные нейроны проходят через уменьшающуюся субпластинку и начинают заселять кортикальную пластинку [6]. Эти изменения в развитии включают перемещение таламокудальных аfferентов, которые теперь растут к своим конечным целям в корковой пластинке. Увеличение коры совпадает с уменьшением кортикальной субпластинки, а это означает, что кора головного мозга плода в третьем триместре беременности и в раннем постнатальном периоде характеризуется существованием двух отдельных, но взаимосвязанных корковых цепей — временных цепей субпластинки и развивающихся постоянных цепей в корковой пластинке; период существования двойных цепей заканчивается примерно через 3 мес. после родов [6]. Наличие таких особенностей подтверждает факт, что ЦНС преждевременно рожденного ребенка структурно и функционально отличается, что необходимо учитывать при составлении программы медицинской абилитации недоношенных.

Важность профилактики социально значимых заболеваний, медицинской абилитации и реабилитации пациентов с заболеваниями, имеющими высокий риск неблагоприятных последствий и инвалидности, отражена в Законе Республики Беларусь от 8 июля 2024 г. № 26-3 «О здравоохранении», в котором приводятся определения медицинской абилитации, медицинской реабилитации и медицинской профилактики [7]. Согласно данному закону медицинская профилактика — это комплекс медицинских услуг, направленных на сохранение, укрепление и восстановление здоровья пациента, формирование здорового образа жизни, снижение вероятности возникновения

и распространения заболеваний и патологических состояний, их раннее выявление, установление причин и условий их возникновения и развития, а также на предотвращение неблагоприятного воздействия на здоровье человека факторов среды его обитания [7]. Таким образом, для медицинской профилактики нарушений нейроразвития недоношенных детей и ранней диагностики патологических траекторий развития требуются стандартизированные прогностические системы оценки с возможностью простого использования в практической деятельности с минимумом затрат и на любом этапе оказания медицинской помощи.

Цель исследования — установить значимые в неонатальном периоде клинические параметры, определяющие у недоношенных детей с разным сроком гестации высокий и низкий риск развития неврологических нарушений в скорригированном возрасте 1,6 года.

Исследование выполнено на клинической базе кафедры детской неврологии ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (с проведением исследования в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных, педиатрическом отделении для детей раннего возраста с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией, педиатрическом отделении для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, с врожденной и наследственной патологией), в УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями», а также в Республиканском центре детской неврологии, действующем на функциональной основе.

Материал и методы

Выполнено ретроспективно-проспективное лонгитюдное исследование, в котором ретроспективная часть включала анамнез течения беременности, родов. В исследование включено 212 новорожденных, проводили оценку клинических параметров неонатального периода и проспективного нейроразвития каждые 3 мес. до конечной точки исследования и скорригированного с учетом недоношенности возраста 1,6 года. Оценке подвергали моторное развитие, постуральный тонус и неврологические функции (рефлексы, мышечный тонус), устанавливали факт наличия нарушений в нейроразвитии. Также в возрасте 1,6 года проводили оценку речевого развития даже при отсутствии отклонений от нормы в двигательном развитии. Критерий включения в исследование — срок гестации при рождении от 22 до 37 нед. Критерии исключения: врожденные пороки развития головного мозга или нервной системы, наследственные нервно-мышечные заболевания и наследственные болезни обмена веществ. При выявлении и подтверждении указанных диагнозов детей исключали из исследования вне зависимости от длительности их наблюдения и достижения финальной точки исследования. Для выявления влияния гестационного фактора были сформированы четыре группы в зависимости от срока гестации при рождении: 1-я группа — до 28 нед. ($n = 36$); 2-я группа — 28—31 нед. ($n = 51$); 3-я группа — 32—33 нед. ($n = 55$); 4-я группа — 34—36 нед. ($n = 70$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием системы R, которая была разработана на статистическом факультете Оклендского уни-

верситета, доступна под лицензией GNU GPL и распространяется в виде исходных кодов и приложений.

Статистической обработке подвергли количественные и качественные показатели. Количественные параметры были представлены в виде частотных распределений с указанием удельного веса категории параметра и/или в виде абсолютного количества наблюдений. Количественные показатели при сравнении значений в двух группах, имеющих Гауссово распределение, оценивали с помощью двустороннего теста Стьюдента. При сравнении количественных показателей в трех группах и более использовали дисперсионный анализ. Для сравнения качественных данных, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двусторонний точный тест Фишера. Для сравнения качественных стратифицированных данных, которые можно представить в виде множества таблиц сопряженности 2×2, применяли тест Кохрейна — Мантелля — Ханцеля. При сравнении значений количественных признаков, не имеющих нормального распределения, в двух группах использовали двусторонний тест Уилкоксона — Манна — Уитни с поправкой на непрерывность. При этом учитывали наличие или отсутствие повторяющихся значений. Для сравнения трех групп и более использовали тест Краскела — Уоллиса с последующим *post hoc* анализом. При принятии решения о равенстве групп (при отсутствии различий) в качестве порогового значения определяли $p = 0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В скорректированном возрасте 1,6 года выполнена оценка нейроразвития, при этом при отклонении от соответствующих норм и наличии нарушений со стороны двигательной, координаторной, речевой, психоэмоциональной сфер, эпилепсии или судорожном синдроме в конечной точке устанавливали наличие неврологические нарушения, в случаях отсутствия отклонений — без неврологических нарушений в развитии (табл. 1).

Таблица 1

Частота исходов с нарушением и без нарушения в нейроразвитии у недоношенных детей в возрасте 1,6 года

Нейроразвитие	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	Всего
Без нарушений	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,8 %)	21 (30,0 %)	22 (10,4 %)
С нарушениями	36 (100 %)	51 (100 %)	54 (98,2 %)	49 (70,0 %)	190 (89,6 %)
Всего	36 (100 %)	51 (100 %)	55 (100 %)	70 (100 %)	212 (100 %)

Установлено, что отсутствие изменений в нейроразвитии в скорректированном возрасте 1,6 года в когорте недоношенных отмечено лишь у 10,4 % (22/212) детей, в 89,6 % (190/212) случаев дети имели отклонения в нейроразвитии. Сравнение групп показало, что при низких сроках недоношенности (22—28 и 29—31 нед.) все дети (100 %) в возрасте 1,6 года имели неврологические нарушения. Даже наличие умеренной недоношенности (32—33 нед.) в 2,4 раза ($RR = 2,37$, 95 % ДИ (1,79—3,14)) повышает риски иметь неврологические нарушения в возрасте 1,6 года по сравнению с поздней недоношенностью (1,8 % и 30,0 % соответственно; $p_{\text{Фишера}} < 0,001$).

В рамках данного исследования определены опорные критерии для создания шкалы риска развития неврологических нарушений у недоношенных детей. В однофакторном анализе выявлено 65 клинических параметров, достоверно ($p < 0,05$) влияющих на исход нейроразвития в раннем возрасте, в том числе особенности течения беременности, такие как паритет, многоплодность, экстракорпоральное оплодотворение, возраст матери, возраст отца, курение в период беременности, коморбидную патологию матери и др. Однако эти показатели после корреляционного анализа нивелированы из-за четкой корреляции со сроком гестации недоношенного ребенка при рождении. После корреляционного анализа выполнен многофакторный анализ, куда вошли статистически значимые показатели: срок гестации, внутриутробные инфекции, внутричерепные кровоизлияния, поражение белого вещества головного мозга, судороги или их эквиваленты (автоматизмы), рефлексы периода новорожденности, постконцептуальный возраст, до которого отмечались апноэ или апноэтический синдром недоношенных, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие и степень ретинопатии недоношенных в активной фазе (по заключению врача-офтальмолога). С учетом вклада влияния на исход нейроразвития в раннем возрасте каждый параметр ранжирован на 3 балла: гестация 31 нед. и менее, 32–33 нед., 34–36 нед.; внутриутробные инфекции включали генерализованную форму с поражением нервной системы, изолированно энцефалит или менингоэнцефалит в неонатальном периоде, врожденную пневмонию или инфекцию, специфичную для неонатального периода; нейросонографические признаки поражения белого вещества головного мозга (перивентрикулярная лейкомалация по степени классификации L. S. de Vries [8] с отдельным выделением стадии повышения сигнала от перивентрикулярной области и его сохранения длительностью 14 дней и более; внутричерепные кровоизлияния с выделением внутрижелудочковых кровоизлияний по степени тяжести; судороги в неонатальном периоде и их частота; рефлексы; постконцептуальный возраст, до которого отмечались апноэ; длительность проведения ИВЛ; ретинопатия недоношенных и ее степень (по заключению врача-офтальмолога) (табл. 2).

ROC-анализом установлены границы, определяющие деление высокого и низкого риска неврологических нарушений в раннем возрасте. При наличии 8 баллов и более недоношенных в возрасте 1,6 года относят к группе высокого риска по развитию неврологических нарушений, при наличии менее 8 баллов — к группе низкого риска развития неврологических нарушений.

Многофакторная логистическая регрессия выявила, что в период неонатального периода у недоношенного ребенка можно достоверно прогнозировать, будут ли неврологические нарушения или нет в возрасте 1,6 года с учетом срока гестации при рождении. Параметры модели, определяющей прогноз нейроразвития в возрасте 1,6 года у недоношенного ребенка, представлены в табл. 3.

Установлено, что исследуемая модель имеет точность прогноза 86,3 % (95 % ДИ (0,853–0,908)), специфичность — 0,672 (95 % ДИ (0,653–0,748)), чувствительность — 0,912 (95 % ДИ (0,888–0,958)).

Новорожденные из группы высокого риска должны наблюдаться врачом — детским неврологом чаще, не реже 1 раза в 2 мес., особенно первый год жизни, для своевременной коррекции мероприятий медицинской абилитации.

Клиническая медицина

Таблица 2

Шкала рисков неврологических нарушений в возрасте 1,6 года у недоношенных детей

Признак	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов
Срок гестации, нед.	31 и менее	32–33	34–36	37 и более
Внутриутробные инфекции	Генерализованная форма с поражением нервной системы	Энцефалит или менингоэнцефалит	Врожденная пневмония, ИСНП	Нет
ВЧК	ВЖК 3–4 степени, САК, кровоизлияние в мозговую ткань	ВЖК 2 степени	ВЖК 1 степени	Нет
Поражение белого вещества головного мозга	ПВЛ III или IV стадии: обширные кисты в лобно-теменном и затылочном перивентрикулярном белом веществе или в подкорковом белом веществе	ПВЛ II стадии: локализованные кисты помимо наружного угла бокового желудочка	ПВЛ I стадии: переходные перивентрикулярные плотности, повышение сигнала более 2 нед.	Нет
Судороги	Более 2 раз	2 раза	Однократно	Нет
Рефлексы	Атония, арефлексия, угнетены	Высокие	Соответствуют сроку гестации	Соответствует биологическому возрасту
Апноэ	В 34 нед. ПКВ и более	В 32–33 нед. ПКВ	В 31 нед. ПКВ и менее	Нет
ИВЛ	Более 7 сут.	До 7 сут.	До 1 сут.	Не требовалось проведение
РН	3-я степень и выше	2-я степень	1-я степень	Нет

Примечание: ВЧК — внутричерепные кровоизлияния; РН — ретинопатия недоношенных; ВЖК — внутрижелудочковые кровоизлияния: 1 степень определяется кровоизлиянием в пределах зародышевого матрикса, 2 степень — кровоизлияние распространяется в боковые желудочки без их дилатации, 3 степень — кровоизлияние в боковые желудочки с их дилатацией, 4 степень — с распространением и наличием паренхиматозного кровоизлияния; САК — субарахноидальное кровоизлияние; ПВЛ — перивентрикулярная лейкомалия; ПКВ — постконцептуальный возраст; ИСНП — инфекция, специфичная для неонатального периода.

Таблица 3

Параметры модели, определяющей прогноз нейроразвития недоношенного ребенка в возрасте 1,6 года

Параметр	Коэффициенты модели			
	p	ОР	–95 % ДИ	+95 % ДИ
Срок гестации	< 0,0001	18,280	9,371	38,277
ВУИ	0,004	0,256	0,632	0,096
ИВЛ	< 0,0001	0,060	0,197	0,017
ВЧК	< 0,0001	0,072	0,192	0,015
Поражение белого вещества головного мозга	0,0002	3,194	1,739	5,988
Апноэ	0,0014	3,249	1,607	6,911
Судороги	< 0,001	9,708	4,761	21,270
Рефлексы	< 0,0001	1,280	4,371	3,277
РН	< 0,0001	2,880	2,581	3,877
Значимость модели		p _{Вальда} < 0,001		

Примечание: ОР — относительный риск.

Определение групп риска научно обосновано, имеет преимущества, в частности, дает возможность унифицированного подхода в оценке не только врачами-реабилитологами, но и врачами-педиатрами, врачами-неонатологами, врачами-неврологами. Шкала проста в применении, не требует компьютерных программ и технического оснащения, что исключает дополнительные затраты, кроме того, на основании итоговой суммы признаков показателей шкалы определяют срок и тактику выполнения медицинской абилитации, что актуально для практического здравоохранения, поскольку в отношении недоношенных детей применяется «щадящий подход» с исключением всех возможных сенсорных, тактильных воздействий в первые месяцы жизни, что сдвигает сроки абилитации, вплоть до появления явных неврологических отклонений, которые чаще проявляются в 5—6 мес. постконцептуального возраста. В случаях отсутствия своевременного начала медицинской абилитации на этапах выхаживания недоношенного при последующем обращении родителей ребенка к врачу-педиатру, врачу — детскому неврологу или врачу-реабилитологу врачи-специалисты могут сделать прогноз нейроразвития не только на основании медицинского осмотра (который в первые месяцы жизни может не вызывать опасений в силу отсутствия патологических знаков со стороны ЦНС), но и на основании медицинских сведений о неонатальном периоде, определить по разработанной нами шкале, к какой группе риска относится ребенок, с целью принятия решения по тактике (выжидающая или активная) в отношении проведения медицинской абилитации.

Литература

1. *Walani, S. R. Global burden of preterm birth / S. R. Walani // International Journal of Gynecology & Obstetrics.* — 2020. — Vol. 150, № 1. — P. 31—33.
2. За последние 10 лет в мире родились недоношенными 152 млн детей // Организация Объединенных Наций. — 2023. — URL: <https://news.un.org/ru/story/2023/05/1440847> (дата обращения: 20.01.2025).
3. Здравоохранение в Республике Беларусь : офиц. стат. сб. за 2019 г. — 2019. — URL: <http://m.med.by/content/stat/stat2019/2019-1.pdf> (дата обращения: 03.02.2025).
4. *Outcomes for extremely premature infants / H. C. Glass [et al.] // Anesthesia & Analgesia.* — 2015. — Vol. 120, № 6. — P. 1337—1351.
5. Жевнеронок, И. В. Исходы развития недоношенных детей в раннем возрасте / И. В. Жевнеронок, В. Б. Смычек // Детская реабилитация. — 2023. — Т. 5, № 1. — С. 8—16.
6. *Hadders-Algra, M. Early Diagnostics and Early Intervention in Neurodevelopmental Disorders-Age-Dependent Challenges and Opportunities / M. Hadders-Algra // Journal of Clinical Medicine.* — 2021. — Vol. 10, № 4. — P. 861.
7. О здравоохранении : Закон Республики Беларусь // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. — 2024. — URL: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=v19302435> (дата обращения: 04.02.2025).
8. *Vries, L. S. de. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound / L. S. de Vries, P. Eken, L. M. Dubowitz // Behavioural Brain Research.* — 1992. — Vol. 49. — P. 1—6.

Контактная информация:

Жевнеронок Ирина Владимировна — к. м. н., доцент, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ, главный внештатный специалист по наследственным нервно-мышечным заболеваниям у детей Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского, 83, 220083, г. Минск. Сл. тел. + 375 17 374-89-30.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. В. Ж.
Сбор информации и обработка материала: И. В. Ж.
Написание текста: И. В. Ж.
Редактирование: В. Б. С.
Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 06.02.2025

Принята к печати 20.02.2025

Диагностические возможности исследования цитокератина-18 при хронических заболеваниях почек у детей

¹О. А. Кондратенко, ²А. П. Мириленко, ³И. А. Козыро

¹10-я городская детская клиническая поликлиника,
Минск, Беларусь

²Белорусский государственный аграрный технический
университет, Минск, Беларусь

³Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

Цель исследования. Оценить возможность использования лабораторного определения цитокератина-18 в комплексной диагностике хронических заболеваний почек у детей.

Материал и методы. Обследовано 137 пациентов с хроническими заболеваниями почек. В группу сравнения вошли условно здоровые дети без признаков поражения почек и аутоиммунного процесса. Количественное определение уровня цитокератина-18 проводили методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Отмечены различия концентраций цитокератина-18 в сыворотке крови пациентов всех групп ($p < 0,001$). В моче различия содержания цитокератина-18 по тесту Краскела — Уоллиса также показали статистическую значимость ($p < 0,001$). При уровне цитокератина-18 более 0,07 в сыворотке крови отношение шансов риска хронических заболеваний почек (ОШ) — 34,04 (95 % ДИ (9,5—122)). ROC-анализ показал диагностическую точность 85,0 % (95 % ДИ (76,9—93,1)), чувствительность — 81,6 %, специфичность — 88,5 %. При уровне цитокератина-18 более 0,09 в моче ОШ — 26,5 (95 % ДИ (8,4—84,3)), диагностическая точность — 83,7 % (95 % ДИ (74,9—92,6)), чувствительность — 73,8 %, специфичность — 84,6 %.

Заключение. Определение уровня цитокератина-18 в сыворотке крови и моче может быть использовано в диагностике хронических заболеваний почек у детей, в том числе для дифференциальной диагностики гломеруллярных и негломеруллярных хронических заболеваний почек, а также гломерулопатий между собой. Однако использование этого маркера апоптоза для прогнозирования прогрессирования заболевания и оценки тяжести процесса на данном этапе исследования не представляется возможным.

Ключевые слова: цитокератин-18, апоптоз, хронические заболевания почек, дети, гломерулопатии.

Objective. To evaluate the possibility of using laboratory determination of cytokeratin-18 in the complex diagnosis of chronic kidney diseases in children.

Materials and methods. 137 patients with chronic kidney diseases were examined. The comparison group included conditionally healthy children without signs of kidney damage and autoimmune process. Quantitative determination of cytokeratin-18 levels was performed by enzyme immunoassay.

Results. Differences in cytokeratin-18 concentrations in the blood serum of patients of all groups ($p < 0.001$), were noted. Differences in cytokeratin-18 levels in urine according to the Kraskel — Wallis test also showed statistical significance ($p < 0.001$). When the cytokeratin-18 level is > 0.07 in the blood serum, the odds ratio of the risk of chronic kidney disease (OR) is 34.04 (95 % CI (9.5—122)). ROC analysis showed diagnostic accuracy of 85.0 % (95 % CI (76.9—93.1)), sensitivity — 81.6 %, specificity — 88.5 %. With cytokeratin-18 levels > 0.09 in urine, the OR was 26.5 (95 % CI (8.4—84.3)), diagnostic accuracy was 83.7 % (95 % CI (74.9—92.6)), sensitivity was 73.8 %, and specificity was 84.6 %.

Conclusion. Determination of cytokeratin-18 levels in the blood serum and urine of pediatric patients can be used in the diagnosis of chronic kidney diseases in children, including for the differential diagnosis of glomerular and non-glomerular chronic kidney diseases,

as well as glomerulopathies among themselves. However, it is not possible to use this marker of apoptosis to predict the progression of the disease and assess the severity of the process at this stage of the study.

Key words: cytokeratin-18, apoptosis, chronic kidney disease, children, glomerulopathies.

HEALTHCARE. 2025; 3: 32—39

DIAGNOSTIC POSSIBILITIES OF CYTOKERATIN-18 INVESTIGATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASES IN CHILDREN

O. Kondratenko, A. Mirilenko, I. Kazyra

Гибель клеток имеет как физиологическое, так и патологическое значение. Механизм уничтожения мертвых клеток работает гладко в нормальных условиях. Однако эта система может быть перегружена, в частности, во время хронического воспаления или повреждения тканей. В определенных обстоятельствах клетки могут регулировать («программировать») свою смерть, чтобы адаптировать иммунные реакции, тем самым изменяя влияние, которое их смерть окажет на окружающую среду [1].

Апоптоз — форма регулируемой гибели клеток, при которой умирающие клетки быстро поглощаются соседними клетками до разрыва плазматической мембраны и высвобождения внутриклеточного содержимого во внеклеточное пространство. Апоптоз считается неиммуногенным и невоспалительным процессом, который обеспечивает упорядоченное удаление нежелательных или поврежденных клеток [2].

Нарушения количества клеток, возникающие в результате дисбаланса между гибелю паренхиматозных клеток и пролиферацией, способствуют развитию заболеваний почек. Острое повреждение почек может возникнуть в результате быстрой и внезапной потери эпителиальных клеток. При хронической болезни почек происходит прогрессирующая потеря подоцитов и эпителиальных клеток канальцев. Гибель эндотелиоцитов вызывает гломерулосклероз и атрофию канальцев, а избыток лейкоцитов и миофибробластов провоцирует интерстициальное воспаление и фиброз. Регулируемая гибель способствует удалению нежелательных клеток, но непропорциональные реакции могут быть причиной пагубной потери почечных клеток. Действительно, путь регулируемой гибели клеток — апоптоз — стал центральным событием в патогенезе различных заболеваний почек [2].

Одним из маркеров апоптоза является цитокератин-18, который относится к семейству промежуточных филаментных белков и составляет около 5 % от общего количества клеточных белков в большинстве эпителиальных и паренхиматозных клеток. Данная молекула участвует в поддержании формы и целостности клеток, механической стабильности, внутриклеточной организации, передаче клеточных сигналов и клеточной дифференцировке. Повышенная экспрессия этого маркера была обнаружена в моделях почечного фиброза и при диабетической и волчаночной нефропатии. Также сообщалось о высоком уровне цитокератина-18 в моче при остром повреждении почек и хронической болезни почек [3].

Материал и методы

В исследование включено 137 пациентов с хроническими заболеваниями почек в возрасте от 1 года до 17 лет педиатрического отделения № 1 (для нефрологических больных) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска, Республиканского центра детской нефрологии и заместительной почечной терапии.

Обследованные дети были распределены по группам: 1-я группа — с первичными иммуноопосредованными гломерулопатиями ($n = 32$); 2-я группа — с вторичными иммуноопосредованными гломерулопатиями ($n = 40$); 3-я группа — с негломерулярными хроническими заболеваниями почек ($n = 32$); 4-я группа — с неиммуноопосредованными гломерулопатиями ($n = 33$). Все дети с гломерулопатиями имели морфологически подтвержденный диагноз. В группу сравнения вошли 30 детей (пациенты педиатрического отделения № 2 (для кардиологических больных) УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска без признаков поражения почек, наличия аутоиммунного процесса и инфекционных заболеваний).

Количественное определение уровня цитокератина-18 в сыворотке крови и моче проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Cytokeratin 18 ELISA Kit (E-EL-H2072, Elabscience, США), Keratin 18 (SEB231Hu, CloudClone Corp., США), Cytokeratin 18 ELISA Kit (EH2820, FineTest, Китай), Human Cytokeratin 18 ELISA Kit (E1715Hu, BT LAB, Китай). Учет реакции проводили на фотометре универсальном Ф300ТП (ОАО «Витязь», Беларусь), спектрометре Sunrise Magellan V 7.1 (Tecan, Австрия), длина волны измерения — 450 нм. С учетом того что концентрации исследуемой молекулы в биологических средах были исключительно малые, а чувствительность использованных наборов разных производителей была различна, оценку проводили в баллах, исходя из нормирования пределов измерений на 10. Статистические данные представляли в виде: Me [25 % — 75 %], где Me — медиана; 25 % — 75 % — межквартильный размах. Статистическую обработку полученного материала проводили с применением стандартного пакета программ Statistica 10.0, SPSS Statistics.

Результаты и обсуждение

Неблагоприятный прогноз течения хронических заболеваний почек у детей требует поиска новых маркеров, которые обеспечили бы раннюю диагностику почечного повреждения и превенцию прогрессирования патологического процесса.

Цитокератин-18 рассматривался в экспериментальных и клинических исследованиях и оказался потенциальным маркером различных патологических состояний, таких как сердечная недостаточность, заболевания печени, онкологические заболевания, острое повреждение почек и хроническая болезнь почек. Цитокератин-18 высвобождается в кровь в ответ на гибель клеток. Присутствие его в моче, скорее всего, связано с прогрессирующей деградацией клеток канальцев. Повышение уровня этого маркера было обнаружено на животных моделях адениновой нефропатии, при синдроме Альпорта и у пациентов с острым почечным повреждением и хронической болезнью почек вследствие различных типов почечных заболеваний [4].

Полученные уровни содержания цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у пациентов исследуемых групп, а также группы сравнения представлены в табл. 1.

Содержание цитокератина-18 в сыворотке крови и моче

Таблица 1

Группа	Сыворотка крови	Моча
1-я	0,16 [0,00—0,64]	0,36 [0,00—1,03]
2-я	0,36 [0,11—1,28]	0,36 [0,09—1,04]
3-я	1,04 [0,43—1,36]	1,57 [0,79—2,55]
4-я	0,62 [0,26—1,46]	0,48 [0,15—0,83]
Сравнения	0,00 [0,00—0,00]	0,00 [0,00—0,00]

Отмечены различия концентраций цитокератина-18 в сыворотке крови у пациентов всех групп ($p < 0,001$). В моче различия содержания цитокератина-18 по тесту Краскела — Уоллиса также показали статистическую значимость ($p < 0,001$). Полученные результаты наглядно продемонстрированы на рис. 1.

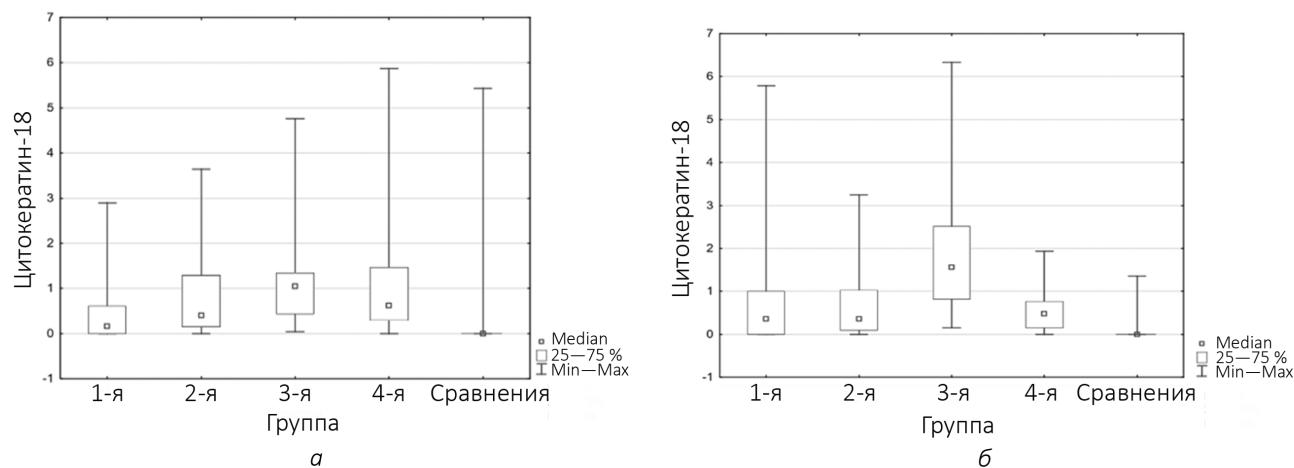


Рис. 1. Рассеяние уровня цитокератина-18 в сыворотке крови (a) и моче (b)

Полученные значимые различия содержания цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у пациентов с хроническими заболеваниями почек и группы сравнения позволяют рассмотреть возможность использования данного маркера апоптоза в комплексной диагностике хронических нефропатий.

Интересно сравнить содержание цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у пациентов исследуемых групп между собой (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение содержания цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у пациентов разных групп

Биологическая среда	Группа	Уровень статистической значимости различий, p			
		1-я	2-я	3-я	4-я
Сыворотка крови	2-я	0,06	—	—	—
	3-я	< 0,001	0,03	—	—
	4-я	0,001	0,11	0,59	—
	Сравнения	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Моча	2-я	0,38	—	—	—
	3-я	< 0,001	< 0,001	—	—
	4-я	0,39	0,39	< 0,001	—
	Сравнения	0,008	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Статистически значимые различия содержания цитокератина-18 в сыворотке крови согласно критерию Манна — Уитни отмечены между пациентами с первичными иммunoопосредованными гломерулопатиями, с неиммunoопосредованными гломерулопатиями, с негломерулярными хроническими заболеваниями почек и пациентами группы сравнения ($p < 0,001$), а также между пациентами с вторичными иммunoопосредованными гломерулопатиями и негломерулярными хроническими заболеваниями

почек ($p < 0,05$) и группы сравнения ($p < 0,001$). Уровень цитокератина-18 в моче у пациентов с негломерулярными хроническими заболеваниями почек отличен от уровня такового показателя у детей из всех исследуемых групп ($p < 0,001$). Таким образом, исследование концентрации цитокератина-18 может быть использовано в дифференциальной диагностике гломерулярных и негломерулярных хронических заболеваний почек, а также гломерулопатий между собой.

Анализируя содержание цитокератина-18 в сыворотке крови, определили фактор риска хронических заболеваний почек. Так, при уровне цитокератина-18 более 0,07 отношение шансов (ОШ) — 34,04 (95 % ДИ (9,5—122)). ROC-анализ показал диагностическую точность 85,0 % (95 % ДИ (76,9—93,1)), чувствительность — 81,6 %, специфичность — 88,5 % (рис. 2, а).

При уровне цитокератина-18 менее 0,09 в моче ОШ — 26,5 (95 % ДИ (8,4—84,3)), диагностическая точность — 83,7 % (95 % ДИ (74,9—92,6)), чувствительность — 73,8 %, специфичность — 84,6 % (рис. 2, б).

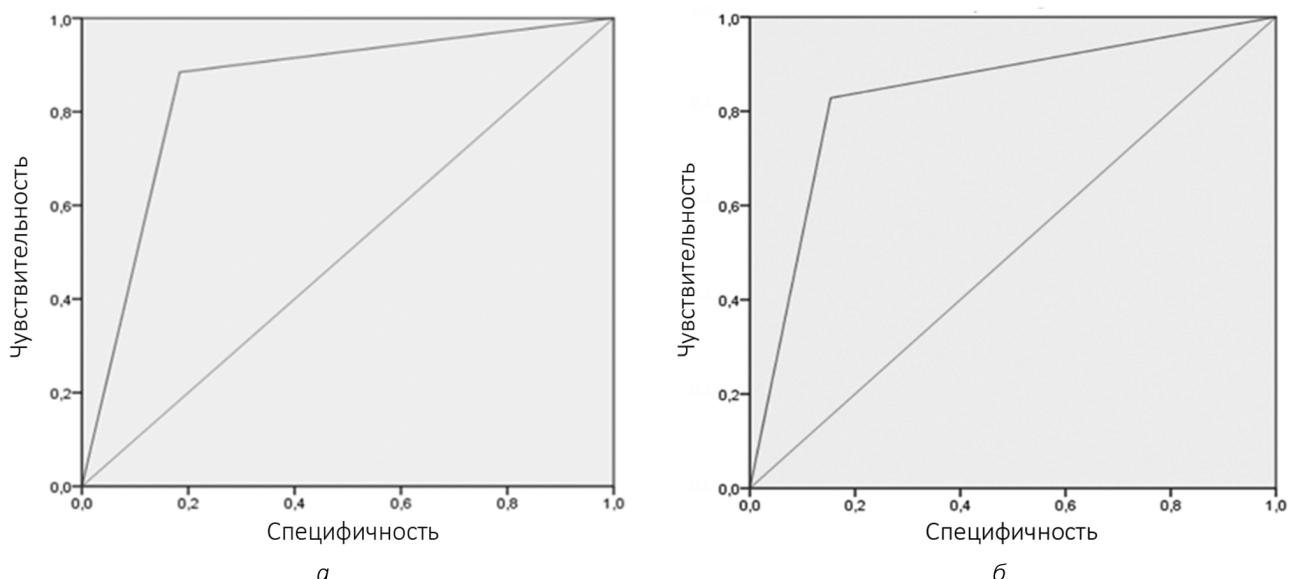


Рис. 2. Анализ содержания цитокератина-18 в сыворотке крови (а) и моче (б)

Проведен корреляционный анализ связи содержания цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у пациентов исследуемых групп с показателями, характеризующими почечную функцию (уровень креатинина, мочевины, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)), активность патологического процесса (С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, суточная протеинурия) (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Корреляционный анализ связи цитокератина-18, маркеров активности заболевания и почечной функции

Биологическая среда	Коэффициент Спирмена, ρ					
	Креатинин	Мочевина	СРБ	СОЭ	СКФ	Суточная протеинурия
Сыворотка крови	0,1216	0,1029	-0,0164	0,0068	-0,1867	-0,0288
Моча	0,1673	0,0246	-0,1311	-0,1536	-0,1936	-0,2538

Получена статистически значимая обратная связь между содержанием цитокератина-18 в сыворотке крови и моче с СКФ ($p < 0,05$), а также уровнем цитокератина-18 в моче и суточной протеинурией ($p < 0,05$).

Из полученных данных следует, что монотонная регрессионная зависимость между уровнем цитокератина-18 в исследуемых биологических средах и маркерами активности патологического процесса, а также показателями, характеризующими функциональное состояние почек, отсутствует. Поэтому для исследования характера возможной связи проведен визуальный анализ рассеяния показателей креатинина, мочевины, СРБ, СКФ, СОЭ, суточной протеинурии в зависимости от уровня цитокератина-18 в сыворотке крови и моче. Рассмотрим на примере креатинина (рис. 3).

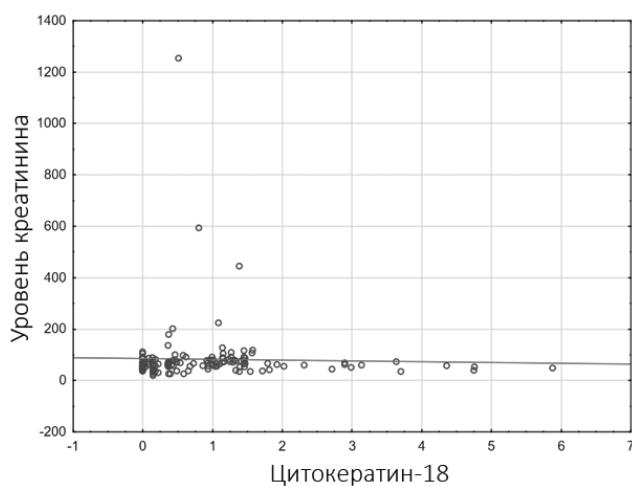


Рис. 3. Рассеяние уровня креатинина относительно цитокератина-18 в сыворотке крови

Визуальный анализ показывает, что при содержании цитокератина-18 в сыворотке крови меньше 1,7 концентрация креатинина не превышает 75 мкмоль/л. Аналогичная тенденция прослеживается и по остальным анализируемым показателям. Оценка статистической взаимосвязи уровня цитокератина-18 в сыворотке крови с маркерами активности патологического процесса и почечной функции приведена в табл. 4 (сравнение по точному критерию Фишера).

Таблица 4

Оценка взаимосвязи цитокератина-18 с маркерами активности заболевания

Показатель	Количество наблюдений		p
	Цитокератин-18 < 1,7	Цитокератин-18 ≥ 1,7	
Креатинин < 75 мкмоль/л	80 (66,1 %)	17 (100 %)	0,003
Креатинин ≥ 75 мкмоль/л	41 (33,9 %)	0 (0 %)	
Мочевина < 6,3 ммоль/л	97 (80,2 %)	16 (94,1 %)	0,3
Мочевина ≥ 6,3 ммоль/л	24 (19,8 %)	1 (5,9 %)	
СРБ < 3,1 мг/л	106 (91,4 %)	16 (94,1 %)	0,6
СРБ ≥ 3,1 мг/л	10 (8,6 %)	1 (5,9 %)	
СОЭ < 17 мм/ч	88 (72,1 %)	11 (78,6 %)	0,44
СОЭ ≥ 17 мм/ч	34 (27,9 %)	3 (21,4 %)	
86 < СКФ < 155 мл/мин/1,73 м ²	86 (72,3 %)	15 (83,3 %)	0,25
СКФ < 86 или СКФ > 155 мл/мин/1,73 м ²	33 (27,7 %)	3 (16,7 %)	

Критический уровень значимости достигнут только для креатинина, но во всех случаях наблюдается одинаковая тенденция.

Тот факт, что проверка гипотезы о статистической значимости различий для цитокератина-18, где он $\geq 1,7$ и $< 1,7$ подтверждается на шести показателях и позволяет говорить о возможности применения поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез. В этом случае для шести последовательных проверок следовало бы ориентироваться на уровень значимости: $0,05 \times 6 = 0,3$.

Аналогичные результаты были получены при анализе взаимосвязи креатинина, мочевины, СРБ, СОЭ, СКФ со значениями цитокератина-18 в моче.

Таким образом, можно уверенно утверждать, что при значениях цитокератина-18 в сыворотке крови и моче больше 1,7 значительно снижается риск отклонения показателей креатинина, мочевины, СРБ, СОЭ, СКФ от нормальных. В то же время надо признать, что клиническое объяснение обнаруженного явления на настоящем этапе исследований может вызывать затруднение.

В отличие от проанализированных показателей активности патологического процесса и почечной функции, для которых различия с уровнем цитокератина-18 в моче были менее выражены, уровень суточной протеинурии и цитокератина-18 показали более сильную статистическую зависимость (рис. 4).

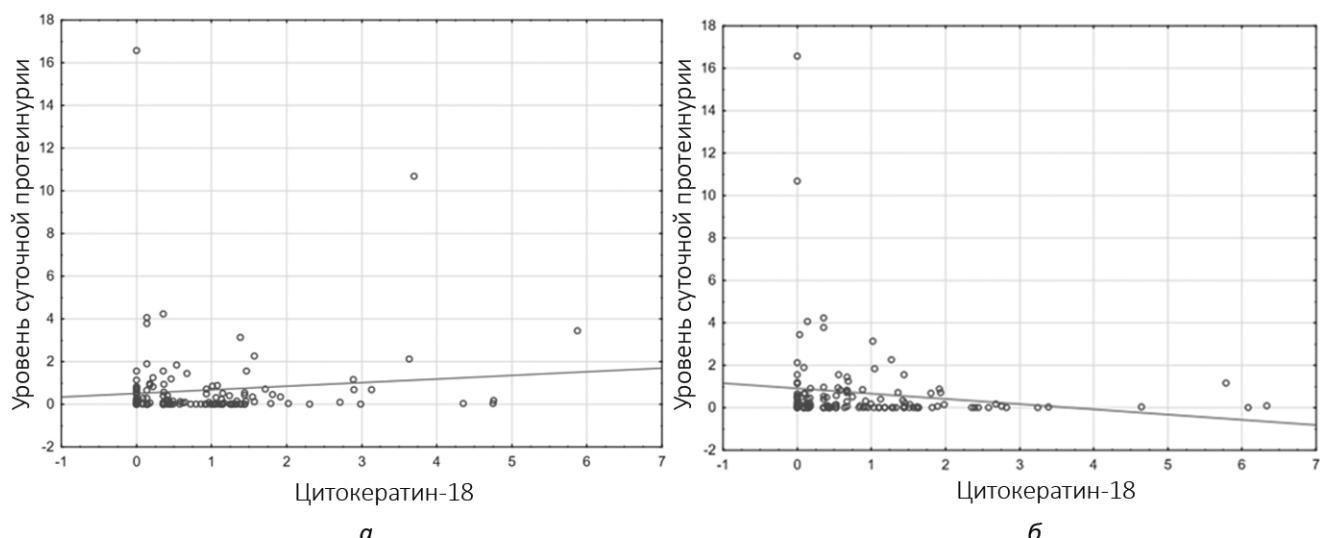


Рис. 4. Рассеяние уровня суточной протеинурии относительно цитокератина-18 в сыворотке крови (а) и моче (б)

Также установлено, что при уровне цитокератина-18 менее 2,0 г значения суточной протеинурии $< 0,17$ г встречаются в 65 случаях, а $\geq 0,17$ г — в 54 случаях. В то время как при значении цитокератина-18 $\geq 2,0$ количество наблюдений составило 12 и 1 соответственно ($p = 0,008$).

Таким образом, определение уровня цитокератина-18 в сыворотке крови и моче у детей может быть использовано в диагностике хронических заболеваний почек, в том числе для дифференциальной диагностики гломерулярных и негломерулярных хронических заболеваниях почек, а также гломерулопатий между собой. Однако использование этого маркера апоптоза для прогнозирования прогрессирования заболевания и оценки тяжести процесса на данном этапе исследования не представляется возможным.

Литература

1. Bertheloot, D. *Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death* / D. Bertheloot, E. Latz, B. S. Franklin // *Cellular & Molecular Immunology*. — 2021. — Vol. 18. — P. 1106—1121.
2. *Regulated cell death pathways in kidney disease* / A. B. Sanz, M. D. Sanchez-Nino, A. M. Ramos, A. Ortiz // *Nature Reviews Nephrology*. — 2023. — Vol. 19. — P. 281—299.
3. *The usefulness of urinary periostin, cytokeratin-18, and endoglin for diagnosing renal fibrosis in children with congenital obstructive nephropathy* / A. Turczyn, M. Panczyk-Tomaszewska, G. Krzemien [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10. — DOI: 10.3390/jcm10214899.
4. *Serum and urine periostin and cytokeratin-18 in children with congenital obstructive nephropathy* / A. Turczyn, G. Krzemien, E. Gorska [et al.] // *Central European Journal of Immunology*. — 2022. — Vol. 47. — P. 63—72.

Контактная информация:

Кондратенко Оксана Александровна — заместитель главного врача по медицинской экспертизе и реабилитации.
10-я городская детская клиническая поликлиника.
Ул. Шишкина, 24, 220118, г. Минск.
Сл. тел.+375 17 301-86-99.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О. А. К., И. А. К.
Сбор информации и обработка материала: О. А. К.
Статистическая обработка данных: О. А. К., А. П. М.
Написание текста: О. А. К.
Редактирование: И. А. К.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 14.01.2025

Принята к печати 21.01.2025

Влияние тяжести синдрома зависимости от алкоголя на особенности обработки зрительно-пространственной информации в тестах Корси, прокладывания пути и мысленного вращения

Г. О. Усelenок, А. А. Кирпиченко, А. Ф. Марцинкевич

Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет, Витебск, Беларусь

Цель исследования. Изучить влияние тяжести синдрома зависимости от алкоголя (СЗА) на параметры зрительно-пространственной обработки, оцениваемые с помощью тестов CBT, TMT и MRT, а также разработать прогностическую модель для классификации стадий заболевания на основе нейропсихологических показателей.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 444 практически здоровых добровольца (группа сравнения), 125 пациентов с начальной стадией СЗА (1-я группа) и 152 пациента со средней стадией СЗА (2-я группа). Все участники прошли тесты CBT, TMT и MRT в автоматизированном программном комплексе NeuroSMG. Статистический анализ данных проводили с использованием программной среды R версии 4.3.3. Для сравнения групп применяли дисперсионный анализ (ANOVA), критерий Краскела — Уоллиса и линейные модели со смешанными эффектами. Для создания модели дерева принятия решений использовали библиотеку rpart.

Результаты. Пациенты с СЗА показали значительное увеличение времени ответа и количества ошибок во всех тестах по сравнению с группой сравнения. В тесте CBT наблюдали снижение способности к запоминанию и воспроизведению пространственных последовательностей. В тесте TMT пациенты с СЗА демонстрировали более длительное время прохождения лабиринта и увеличенную длину пути. В тесте MRT у пациентов с СЗА было зафиксировано большее время выполнения задач и большее количество ошибок. На основе ключевых показателей тестов CBT, TMT и MRT была разработана модель дерева принятия решений с точностью 84,11 % (95 % ДИ (80,30—87,45)).

Заключение. Исследование подтвердило, что тяжесть синдрома зависимости от алкоголя связана с нарушениями зрительно-пространственных функций, что проявляется в замедлении реакции и увеличении количества ошибок. Разработанная модель дерева принятия решений на основе нейропсихологических тестов демонстрирует высокую точность в классификации стадий алкогольной зависимости и может быть использована для диагностики и мониторинга заболевания.

Ключевые слова: нейропсихология, диагностика, NeuroSMG, синдром зависимости от алкоголя.

Objective. To investigate the influence of alcohol dependence syndrome (ADS) severity on visual-spatial processing parameters assessed with CBT, TMT and MRT, and to develop a prognostic model for classifying disease stages based on neuropsychological indices.

Materials and methods. The study included 444 practically healthy volunteers (comparison group), 125 patients with the initial stage of ADS (group 1) and 152 patients with the middle stage of ADS (group 2). All participants underwent CBT, TMT and MRT tests in the automated software package NeuroSMG including. Statistical analysis of data was performed using R software environment version 4.3.3. Analysis of variance (ANOVA), Kraskell — Wallis test and linear mixed-effects models were used to compare groups. The rpart library was used to create a decision tree model.

Results. Patients with ADS showed a significant increase in response time and number of errors in all tests compared to the comparison group. In the CBT test, a decrease in the ability to remember and reproduce spatial sequences was observed. In the TMT

test, patients with ADS showed longer maze time and increased path length. In the MRT test, patients with ADS showed longer task completion times and more errors. Based on the key scores of CBT, TMT and MRT tests, a decision tree model was developed with an accuracy of 84.11 % (95 % CI (80.30—87.45)).

Conclusion. The study confirmed that the severity of alcohol dependence syndrome is associated with impaired visual-spatial function, as manifested by slower reaction times and increased errors. The developed decision tree model based on neuropsychological tests demonstrates high accuracy in classifying the stages of alcohol dependence and can be used for diagnostics and monitoring of the disease.

Key words: neuropsychology, diagnostics, NeuroSMG, alcohol dependence syndrome.

HEALTHCARE. 2025; 3: 40—52

THE INFLUENCE OF ALCOHOL DEPENDENCE SYNDROME SEVERITY ON THE FEATURES OF VISUAL-SPATIAL INFORMATION PROCESSING IN CORSI, PATHWAY AND MENTAL ROTATION TESTS

H. Usalionak, A. Kirpichenka, A. Martsinkevich

Синдром зависимости от алкоголя (СЗА) ассоциируется с прогрессирующим повреждением центральной нервной системы, что проявляется дефицитом нейропсихологических функций, включая зрительно-пространственное восприятие. Зрительно-пространственные способности играют ключевую роль в повседневной жизни, включая управление транспортом, планирование действий и визуализацию объектов. Эти функции обеспечиваются сложным взаимодействием различных областей мозга, таких как префронтальная кора, теменные доли и гиппокамп, которые особенно уязвимы к токсическому воздействию алкоголя [1; 2]. Исследования последних лет показывают, что пациенты с алкогольной зависимостью демонстрируют значительные трудности в выполнении задач, требующих зрительно-пространственной обработки. Например, у них наблюдается замедление реакции, увеличение количества ошибок и снижение способности к ментальной ротации объектов [3; 4]. Такие нарушения оказывают существенное влияние на качество жизни и способность к выполнению профессиональных и бытовых задач.

Для оценки зрительно-пространственных нарушений при алкогольной зависимости в настоящем исследовании применяли три нейропсихологические методики: тест Корси (Corsi Block Test, CBT), тест прокладывания пути (Trail Making Test, TMT) и тест мысленного вращения (Mental Rotation Test, MRT). Эти тесты позволяют изучить различные аспекты зрительно-пространственного восприятия, включая рабочую память, когнитивную гибкость, способность к планированию и ментальной ротации объектов. Задача теста Корси направлена на оценку рабочей памяти и способности к последовательному воспроизведению пространственных паттернов. Прокладывание пути, в свою очередь, является тестом на когнитивную гибкость и стратегическое планирование, где участникам необходимо определить оптимальный маршрут в условиях лабиринта. Мысленное вращение позволяет оценить способность к пространственному воображению и манипуляциям с объектами в ментальном пространстве, что требует слаженной работы теменных и лобных областей мозга. Комбинация этих тестов обеспечивает комплексный анализ зрительно-пространственных функций, позволяя выявить специфические дефициты на разных стадиях СЗА.

Цель исследования — изучить влияние тяжести алкогольной зависимости на параметры зрительно-пространственной обработки, оцениваемые с помощью тестов СВТ,

ТМТ и МРТ, а также разработать прогностическую модель для классификации стадий заболевания на основе нейропсихологических показателей.

Материал и методы

Настоящее исследование, результаты которого представлены в данной статье, основывается на принципах, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования». Этичность исследования в отношении пациентов обеспечивали путем использования зарегистрированных и разрешенных методов диагностики и терапии, а также соответствием протоколу GCP (Good Clinical Practice) и нормативным требованиям, направленным на защиту прав, безопасности и благополучия участников. Этические принципы, закрепленные в Хельсинской декларации, были соблюдены на всех этапах исследования. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. Все участники подписывали письменное информированное согласие после ознакомления с целями, продолжительностью и ожидаемыми результатами исследования.

В рамках исследования были сформированы три группы: группа сравнения, состоящая из практически здоровых добровольцев, и две исследуемые группы — 1-я (пациенты с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя. Начальная стадия») и 2-я (пациенты с диагнозом «синдром зависимости от алкоголя. Средняя стадия»). Диагнозы верифицированы в соответствии с критериями МКБ-10 («Психические расстройства и расстройства поведения (F00—F99)») и Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению алкогольной зависимости Министерства здравоохранения Российской Федерации [5; 6].

Практически здоровые мужчины (добровольцы), субъективно и объективно не злоупотребляющие алкоголем, сформировали группу сравнения. Пациенты с СЗА составили две исследуемые группы: 1-я группа — с начальной стадией СЗА; 2-я группа — со средней стадией заболевания.

В исследуемые группы вошли пациенты мужского пола, находящиеся на лечении в наркологическом отделении УЗ «Витебский областной клинический центр психиатрии и наркологии», а также граждане, пребывающие в лечебно-трудовом профилактории № 4 г. Витебска. Верификацию диагноза осуществляли с использованием структурированного наркологического интервью. Размер групп респондентов, прошедших различные тесты, отличается, так как программные модули NeuroSMG разрабатывались с некоторой разницей во времени. Группы статистически значимо отличались по возрасту, поэтому для каждого анализируемого показателя дополнительно строили линейную модель со смешанными эффектами, по которой оценивали влияние возраста (табл. 1).

Участников исключали из исследования в случае наличия когнитивных нарушений, вызванных умственной отсталостью или органическим поражением центральной нервной системы, диагностированных психических расстройств, отличных от СЗА, серьезных соматических заболеваний, регулярного употребления психоактивных веществ, за исключением никотина и алкоголя, а также в случае отказа от участия в исследовании.

Респонденты проходили тесты СВТ, ТМТ и МРТ в автоматизированном программном комплексе нейропсихологической диагностики NeuroSMG на базе модулей NeuroSMG:CBT, NeuroSMG:TMT и NeuroSMG:MRT соответственно [7].

Таблица 1

Численность и возрастная характеристика участников исследования

Тест	Группа сравнения		1-я группа		2-я группа	
	Объем выборки	Возраст, лет	Объем выборки	Возраст, лет	Объем выборки	Возраст, лет
CBT	438	$36,07 \pm 9,46$	117	$34,65 \pm 9,55$	141	$42,66 \pm 9,11$
MRT	288	$39,61 \pm 10,90$	113	$35,24 \pm 9,91$	97	$42,82 \pm 8,83$
TMT	444	$36,05 \pm 9,44$	125	$34,93 \pm 9,47$	152	$42,53 \pm 8,84$

Тест «Кубики Корси» оценивает функции переработки зрительно-пространственной информации и зрительно-пространственную рабочую память [8]. На экране демонстрируется до 9 кубиков, которые по очереди загораются. Задача испытуемого — запомнить и затем воспроизвести эту последовательность. Проба начинается с последовательности из трех кубиков, при правильном ответе длина последовательности увеличивается. Проба прекращается в случае пяти ошибочных воспроизведений последовательности или после полностью правильного ответа в самой сложной последовательности (9 элементов).

В результате работы модуль NeroSMG:CBT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- номер испытания;
- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- время от начала исследования;
- верность ответа.

Тест прокладывания пути является классической нейропсихологической методикой, применяемой в том числе для диагностики зрительно-моторной координации. Впервые тест TMT был применен в 1944 г., а в конце 1950-х гг., после ряда исследований, был включен в нейропсихологическую батарею тестов Халстеда — Рейтана (Halstead — Reitan battery). На основании классической методики нами разработан аналог теста, также позволяющий оценить нарушения зрительно-моторной координации. При прохождении теста TMT респонденту необходимо проложить путь из одной (произвольной) части лабиринта в противоположную.

В результате работы модуль NeroSMG:TMT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- текущий номер попытки;
- координата прикосновения по оси x;
- координата прикосновения по оси y;
- метка текущего положения;

Тест мысленного вращения характеризует способность индивидуума к вращению мысленных представлений трехмерных структур (и, соответственно, их двумерных представлений). Ментальное (мысленное) вращение — одна из когнитивных функций человека, которая позволяет ему узнати измененный объект. Предполагается, что существует связь между некоторыми отделами мозга, которые отвечают за восприятие окружающей действительности, и способностью к мысленному вращению [9]. Также

имеет место быть гипотеза о взаимосвязи скорости пространственной обработки и мысленного вращения, которые в конечном итоге коррелируют с общим интеллектом. При прохождении теста MRT респонденту нужно проанализировать две объемные фигуры, расположенные на экране, и определить, являются ли они одинаковыми или различаются. Фигуры представлены в разных плоскостях (статичные 3D-фигуры в разных положениях по трем осям). По мере прохождения сложность теста увеличивается (добавляется количество блоков в фигурах).

В результате работы модуль NeroSMG: MRT генерирует отчет, который содержит следующие данные:

- текущее время касания (с точностью до тысячных секунды);
- время от начала исследования;
- верность ответа;
- тип фигуры;
- номер попытки.

Статистический анализ данных был выполнен в программной среде R версии 4.3.3 [10]. Распределение исследуемых показателей оценивали с использованием критерия Шапиро — Уилка. В зависимости от результатов проверки на нормальность для сравнения групп применяли либо дисперсионный анализ (ANOVA), либо непараметрический Н-критерий Краскела — Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий проводили post-hoc анализ с использованием методов Тьюки или Данна, а также с коррекцией Бенджамина — Иекутиели. Учитывая статистически значимые различия между группами по возрасту, его влияние на исследуемые показатели было дополнительно проанализировано с помощью линейных моделей с последующим построением контрастов. Для создания модели дерева принятия решений использовали библиотеку *rpart* версии 4.1.19.

Результаты и обсуждение

В тесте СВТ пациенты с СЗА тратили статистически значимо больше времени на ответ вне зависимости от его правильности (табл. 2), причем чем старше был респондент исследуемой группы, тем большее времени он затрачивал.

Таблица 2

Время верных и неверных ответов при выполнении теста СВТ

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Время верного ответа, мс	$478,44 \pm 84,35$	$703,03 \pm 171,14$	$794,85 \pm 243,20$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Время неверного ответа, мс	$638,50 \pm 804,62$	$875,83 \pm 549,10$	$1214,09 \pm 910,66$	$p_{A1-A2} = 0,0018$ $p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$

Примечание: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.

Исходя из результатов наших ранних исследований, было ожидаемо, что пациенты с СЗА продемонстрируют худшие результаты в тестах, регистрирующих скорость реакции [11], поэтому основную аналитическую ценность представляли данные об особенностях зрительно-пространственного восприятия.

Эффективность управления пространственной информацией можно косвенно оценить при помощи длины последовательности, которую участник исследования воспроизводит без ошибок, или исходя из количества правильно выполненных последовательностей подряд. Так, в настоящей работе было обнаружено, что в среднем участники группы сравнения запоминают расположение большего количества блоков, чем пациенты исследуемых групп, и способны эффективнее сосредоточиться на выполнении теста, показывая большее количество верно выполненных подряд заданий. Кроме того, пациенты исследуемых групп чаще допускали ошибки (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика последовательности ответов при прохождении теста СВТ

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Среднее количество воспроизведенных блоков	$3,67 \pm 0,13$	$3,57 \pm 0,19$	$3,52 \pm 0,21$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Максимальное количество верных последовательностей	$14,11 \pm 4,66$	$12,68 \pm 5,31$	$10,79 \pm 4,85$	$p_{A1-A2} = 0,0048$ $p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Количество ошибок	$2,39 \pm 2,62$	$3,96 \pm 4,21$	$5,18 \pm 4,02$	$p_{A1-A2} = 0,0011$ $p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$

Примечание: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.

У пациентов 2-й группы возраст увеличивал количество ошибок.

Обнаруженные когнитивные дефициты могут быть связаны с повреждением ключевых структур мозга, таких как префронтальная кора и гиппокамп, что подтверждается рядом исследований с использованием нейровизуализационных методов [1; 12].

Группа сравнения справилась с тестом ТМТ успешнее, показав меньшие время и длину пройденного пути. Вероятно, пациенты исследуемых групп строили излишне длинные маршруты. Примечательно, что скорость прохождения лабиринта (количество пикселей, пройденное за миллисекунду) у участников группы сравнения была также ниже — фактически пациенты с СЗА совершали быстрые, но ненужные для прохождения движения (табл. 4). Это может указывать на нарушения в когнитивной гибкости и планировании действий — ключевых функций, контролируемых префронтальной корой. У людей с зависимостью от алкоголя часто наблюдаются трудности при выполнении задач, требующих переключения между различными когнитивными процессами и координацией сложных действий [13].

Дополнительным показателем, определяющим «экономность» движений, может служить время, проведенное за границами лабиринта. Начало теста регистрировали как момент, когда респондент касался экрана за границей лабиринта, а завершение опознавали как прекращение касания на противоположной стороне лабиринта. Таким образом, можно сделать вывод, что исследуемые группы в среднем проводили больше времени у входа в лабиринт и выхода из него (табл. 5). Вместе с тем группа сравнения проводила в лабиринте меньше времени, а столкновения со стенами завершала быстрее. Количество же столкновений было больше всего у 2-й группы, а в группе сравнения и 1-й группе статистически значимо не отличалось.

Таблица 4

Результаты прохождения теста ТМТ

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Среднее время, с	$2,74 \pm 1,45$	$3,59 \pm 1,22$	$3,93 \pm 1,67$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Средняя длина пути, ед $\times 10^3$	$176,43 \pm 121,62$	$374,73 \pm 114,40$	$359,21 \pm 129,41$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Средняя скорость, ед/мс	$70,09 \pm 30,41$	$110,52 \pm 17,70$	$101,43 \pm 22,40$	$p_{A1-A2} = 0,0288$ $p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$

Примечание: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.

Таблица 5

Показатели качества прохождения теста

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Среднее время за границами лабиринта, с	$0,49 \pm 0,61$	$0,51 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,82$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Среднее время в лабиринте, с	$2,20 \pm 1,04$	$3,03 \pm 1,15$	$3,04 \pm 1,17$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Среднее время по стенам лабиринта, с	$0,06 \pm 0,27$	$0,052 \pm 0,056$	$0,14 \pm 0,244$	$p_{A1-A2} < 0,001$ $p_{GC-A1} = 0,0205$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Количество ошибок	$4,37 \pm 4,27$	$5,21 \pm 4,46$	$7,33 \pm 5,33$	$p_{A1-A2} = 0,0025$ $p_{GC-A2} < 0,001$

Примечание: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.

Увеличенное количество столкновений с границами лабиринта, особенно у пациентов 2-й группы, может указывать на нарушения в пространственной ориентации и координации. Многие исследования связывают пространственные когнитивные дефициты с повреждениями в медиальных височных областях, таких как гиппокамп, который играет роль в пространственной навигации и рабочей памяти. У пациентов с СЗА также может наблюдаться замедление обработки зрительно-пространственной информации [2].

Время, проведенное на входе в лабиринт и выходе из него, может свидетельствовать о когнитивной заторможенности и замедленности в принятии решений, что также связано с дисфункцией префронтальной коры. Пациенты с СЗА, особенно на поздних стадиях, часто медленнее адаптируются к началу новой задачи и испытывают трудности с завершением действий [14].

Возраст не оказывал влияния на какие-либо показатели во всех группах, кроме количества ошибок во 2-й группе, которое было тем больше, чем старше был пациент.

Тест MRT является наиболее сложным как для респондента, так и для исследователя, так как регистрирует наибольшее количество показателей. Обобщенные же результаты тем не менее совпадают с предыдущими — пациенты с СЗА затрачивают в среднем больше времени и совершают большее количество ошибок (табл. 6).

Итоговые результаты прохождения теста MRT

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Время верных ответов, с	$7,98 \pm 3,71$	$9,57 \pm 4,14$	$9,36 \pm 4,14$	$p_{GC-A1} = 0,012$ $p_{GC-A2} = 0,0155$
Время неверных ответов, с	$8,54 \pm 5,44$	$9,31 \pm 4,42$	$9,04 \pm 4,67$	$p_{GC-A1} = 0,0413$
Количество ошибок	$14,93 \pm 8,97$	$15,34 \pm 8,04$	$18,76 \pm 8,20$	$p_{A1-A2} = 0,0036$ $p_{GC-A2} < 0,001$

Примечание: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.

Приведенные данные говорят о нарушениях в скорости обработки зрительно-пространственной информации. Замедленная скорость реакции и затруднения при выполнении сложных зрительно-пространственных задач могут быть связаны с повреждением нейронных сетей, которые отвечают за обработку информации в теменных и височных долях мозга. Исследования показывают, что СЗА влияет на скорость обработки информации, это особенно ярко проявляется в сложных когнитивных задачах. Увеличенное количество ошибок у пациентов с СЗА свидетельствует о снижении когнитивной гибкости и трудностях с визуализацией и ментальной ротацией объектов. Тест MRT требует от участников способности представить объект в трехмерном пространстве и повернуть его в уме. Пациенты с СЗА часто испытывают трудности с такими задачами, так как алкоголь негативно влияет на функции префронтальной коры и теменной доли мозга, ответственных за пространственную ориентацию и когнитивную гибкость.

Рассматривая по отдельности время, которое было затрачено для распознавания различных фигур, необходимо обратить внимание на то, что, несмотря на различную геометрическую сложность, респондентам в среднем требовалось одинаковое на обработку каждой из них — время ответа для фигур А—Е статистически значимо не отличалось в пределах каждой из групп, однако пациенты с СЗА справлялись с заданием медленнее (табл. 7).

Интересный момент в результатах заключается в том, что пациенты с СЗА тратили одинаковое время на распознавание фигур различной сложности. Это может свидетельствовать об общей замедленности когнитивных процессов вне зависимости от уровня сложности задачи. В норме у людей без когнитивных нарушений время реакции увеличивается с увеличением сложности фигуры, так как более сложные фигуры требуют большего количества ментальных операций для ротации. Однако у пациентов с СЗА это может свидетельствовать о глобальном замедлении когнитивных функций, связанном с алкогольными повреждениями лобных и теменных областей.

Анализ влияния возраста на исследуемые показатели показал, что возраст увеличивал время верных ответов для одинаковых фигур А в 1-й группе, С и Е — в группе сравнения; увеличивал время неверных ответов для зеркальных фигур А и В в 1-й группе, а также снижал время неверных ответов для одинаковых фигур С в 1-й группе и зеркальных фигур В в группе сравнения.

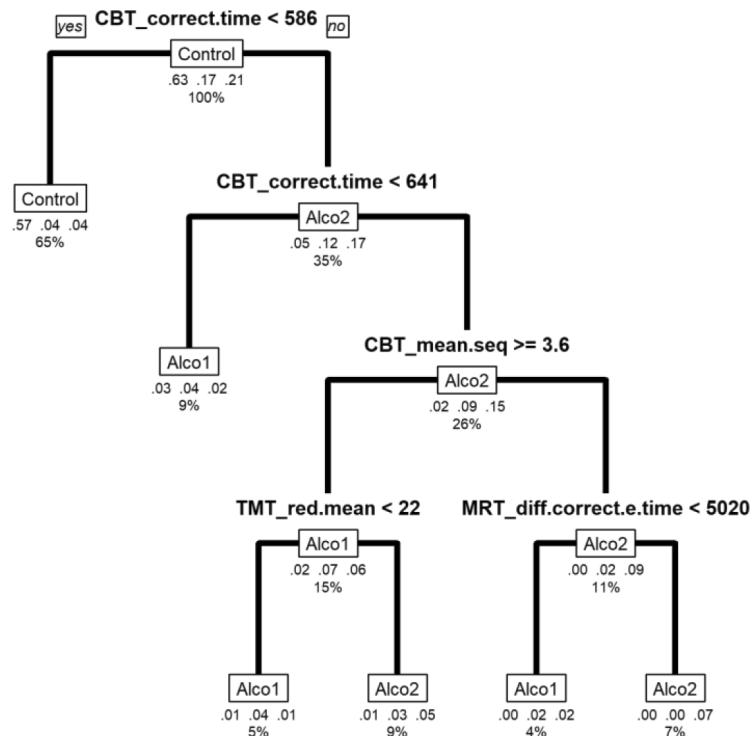
Для комплексной оценки влияния фактора СЗА на результаты обсуждаемых тестов нами было построена модель дерева принятия решений (рисунок).

Таблица 7

Время ответов на различные конфигурации фигур

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа	p-значение
Время верных ответов для одинаковых фигур А, с	$8,09 \pm 5,00$	$9,39 \pm 5,73$	$10,37 \pm 5,87$	$p_{GC-A1} = 0,0318$ $p_{GC-A2} < 0,001$
Время верных ответов для одинаковых фигур В, с	$7,72 \pm 4,94$	$7,83 \pm 4,11$	$9,41 \pm 5,12$	$p_{GC-A2} = 0,0044$
Время неверных ответов для одинаковых фигур В, с	$9,53 \pm 11,36$	$10,52 \pm 9,43$	$9,68 \pm 7,13$	$p_{GC-A2} = 0,0337$
Время верных ответов для одинаковых фигур С, с	$6,77 \pm 4,00$	$7,77 \pm 3,78$	$8,82 \pm 5,58$	$p_{GC-A1} = 0,0077$ $p_{GC-A2} = 0,0037$
Время неверных ответов для одинаковых фигур С, с	$7,37 \pm 4,78$	$12,47 \pm 7,88$	$8,24 \pm 5,36$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,0022$
Время верных ответов для одинаковых фигур D, с	$6,99 \pm 4,86$	$8,40 \pm 6,11$	$9,03 \pm 6,49$	$p_{GC-A2} = 0,0180$
Время неверных ответов для одинаковых фигур D, с	$8,87 \pm 9,66$	$10,17 \pm 6,21$	$7,67 \pm 6,53$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{A1-A2} = 0,0037$
Время верных ответов для одинаковых фигур Е, с	$6,87 \pm 6,05$	$9,39 \pm 7,73$	$7,85 \pm 4,27$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} = 0,0038$
Время неверных ответов для одинаковых фигур Е, с	$8,42 \pm 8,70$	$9,51 \pm 7,039$	$8,63 \pm 6,23$	$p_{GC-A1} = 0,0332$
Время неверных ответов для зеркальных фигур А, с	$8,57 \pm 5,37$	$13,46 \pm 7,37$	$12,23 \pm 8,71$	$p_{GC-A1} < 0,001$ $p_{GC-A2} = 0,0021$
Время верных ответов для зеркальных фигур В, с	$8,92 \pm 5,43$	$11,55 \pm 6,46$	$10,48 \pm 7,69$	$p_{GC-A1} < 0,001$
Время верных ответов для зеркальных фигур С, с	$9,05 \pm 8,60$	$9,37 \pm 4,19$	$9,50 \pm 6,24$	$p_{GC-A1} = 0,0462$
Время неверных ответов для зеркальных фигур С, с	$7,25 \pm 5,26$	$7,90 \pm 4,42$	$9,26 \pm 6,72$	$p_{GC-A2} = 0,0379$
Время неверных ответов для зеркальных фигур Е, с	$5,93 \pm 4,77$	$6,33 \pm 3,16$	$7,60 \pm 5,42$	$p_{GC-A2} = 0,0030$

Причина: ГС — группа сравнения; А1 — 1-я группа; А2 — 2-я группа.



Графическое представление дерева принятия решений

Наиболее прогностически значимыми оказались следующие показатели: время правильных ответов CBT (CBT_correct.time), столкновение со стенами TMT (TMT_red.mean), средняя длина последовательности верных ответов CBT (CBT_mean.seq), время правильных ответов для разных фигур Е MRT (MRT_diff.correct.e.time).

Работу с деревом принятия решений осуществляют по следующему алгоритму.

1. Если время правильных ответов CBT < 586, то у респондента отсутствует СЗА.
2. Если время правильных ответов CBT ≥ 586, но < 641, то у респондента СЗА начальной стадии.

3. Если время правильных ответов CBT ≥ 586 (и ≥ 641), и средняя длина последовательности верных ответов CBT ≥ 3,6, и столкновение со стенами TMT < 22, то у респондента СЗА начальной стадии.

4. Если время правильных ответов CBT ≥ 586 (и ≥ 641), и средняя длина последовательности верных ответов CBT ≥ 3,6, и столкновение со стенами TMT ≥ 22, то у респондента СЗА средней стадии.

5. Если время правильных ответов CBT ≥ 586 (и ≥ 641), и средняя длина последовательности верных ответов CBT < 3,6, и время правильных ответов для разных фигур Е в тесте MRT < 5020, то у респондента СЗА начальной стадии.

6. Если время правильных ответов CBT ≥ 586 (и ≥ 641), и средняя длина последовательности верных ответов CBT < 3,6, и время правильных ответов для разных фигур Е в тесте MRT ≥ 5020, то у респондента СЗА средней стадии.

Для оценки качества полученной модели была проведена ее валидация, показавшая достаточно высокую точность — 84,11 % (95 % ДИ (80,30—87,45)).

Отнесение субъектов исследования к той или иной группе, исходя из фактической принадлежности или прогноза, представлена в табл. 8.

Полученная модель проходила валидацию с использованием ROC-анализа. Определение использованных терминов может быть дано исходя из табл. 9.

Таблица 8

Матрица сопряженности для предлагаемой модели дерева принятия решений

Фактически Прогноз	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа
Группа сравнения	420	31	26
1-я группа	32	70	33
2-я группа	7	20	92

Таблица 9

Матрица сопряженности (обобщенная форма)

Фактически Прогноз	+	-
+	A	B
-	C	D

Чувствительность модели (долю верно классифицированных участников с признаком) определяли как:

$$\text{Sensitivity} = \frac{A}{A + C}.$$

Специфичность модели (долю верно классифицированных участников без признака) определяли как:

$$\text{Specificity} = \frac{D}{B + D}.$$

Распространение (доля признака среди всех участников) определяли как:

$$\text{Prevalence} = \frac{A + C}{A + B + C + D}.$$

Положительную прогностическую ценность (*positive predictive value (PPV)*, вероятность наличия признака при положительном результате модели) определяли как:

$$\text{PPV} = \frac{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence}}{\text{Sensitivity} \times \text{Prevalence} + (1 - \text{Specificity}) \times (1 - \text{Prevalence})}.$$

Отрицательную прогностическую ценность (*negative predictive value (NPV)*, вероятность отсутствия признака при отрицательном результате модели) определяли как:

$$\text{NPV} = \frac{\text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})}{(1 - \text{Sensitivity}) \times \text{Prevalence} + \text{Specificity} \times (1 - \text{Prevalence})}.$$

Частоту выявления (долю верно классифицированных участников с признаком по отношению ко всей исследуемой выборке) определяли как:

$$\text{Detection Rate} = \frac{A}{A + B + C + D}.$$

Частоту распространения (долю положительно классифицированных участников по отношению ко всей исследуемой выборке) определяли как:

$$\text{Detection Prevalence} = \frac{A + B}{A + B + C + D}.$$

Сбалансированную точность определяли как полусумму чувствительности и специфичности:

$$\text{Balanced Accuracy} = \frac{\text{Sensitivity} + \text{Specificity}}{2}.$$

Характеристики модели, исходя из приведенных выше определений, представлены в табл. 10.

Таблица 10
Валидационные характеристики модели дерева принятия решений

Показатель	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа
Чувствительность (Sensitivity)	0,9150	0,5785	0,6093
Специфичность (Specificity)	0,7904	0,8934	0,9534
Положительная прогностическая ценность (PPV)	0,8805	0,5185	0,7731
Отрицательная прогностическая ценность (NPV)	0,8465	0,9144	0,9036
Распространение (Prevalence)	0,6279	0,1655	0,2066
Частота выявления (Detection rate)	0,5746	0,0958	0,1259
Частота распространения (Detection prevalence)	0,6525	0,1847	0,1628
Сбалансированная точность (Balanced accuracy)	0,8527	0,7360	0,7814

Заключение

Полученные результаты показывают достаточно высокую чувствительность для группы сравнения, а также приемлемые для практического использования значения специфичности для 1-й и 2-й групп.

Проведенное исследование установило замедление реакции и увеличение количества ошибок у пациентов с СЗА на различных стадиях заболевания, что может указывать на нарушения зрительно-пространственных функций. Так, в тесте Корси пациенты с СЗА показали значительное увеличение времени ответа вне зависимости от его верности, а также снижение способности к запоминанию и воспроизведению пространственных последовательностей. В тесте прокладывания пути пациенты с СЗА демонстрировали более длительное время прохождения лабиринта, увеличенную длину пути и большее количество ошибок. Тест мысленного вращения показал, что пациентам с СЗА требуется больше времени на выполнение задач, что также сопровождается большим числом ошибок.

Разработанная модель дерева принятия решений на основе ключевых показателей тестов СВТ, ТМТ и МРТ показала высокую точность (84,11 %) в классификации стадий алкогольной зависимости. Наиболее значимыми прогностическими параметрами были: время правильных ответов и средняя длина последовательности в тесте СВТ, количество столкновений со стенами в тесте ТМТ и время ответов для разных фигур Е в тесте МРТ.

Важно отметить, что в представленной работе использовано только три методики автоматизированного программного комплекса, разработанного авторами для всестороннего исследования нейропсихологических дефицитов. Полнопрофильное обследование пациента с использованием всей батареи из восьми тестов предоставляет большее количество информации и может улучшить эффективность как диагностики СЗА, так и определения его тяжести.

Продолжение исследований в данной области способствует совершенствованию методов диагностики и углублению понимания нейропсихологических механизмов, лежащих в основе СЗА.

Литература

1. Oscar-Berman, M. *Alcohol: Effects on neurobehavioral functions and the brain* / M. Oscar-Berman, K. Marinkovic // *Neuropsychology Review*. — 2007. — № 17 (3). — P. 239—257.
2. Sullivan, E. V. *Neurocircuitry in alcoholism: a substrate of disruption and repair* / E. V. Sullivan, A. Pfefferbaum // *Psychopharmacology*. — 2005. — № 180 (4). — P. 583—594.
3. Stavro, K. *Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism : a meta-analysis* / K. Stavro, J. Pelletier, S. Potvin // *Addiction Biology*. — 2012. — № 18 (2). — P. 203—213.
4. Cognitive performance in long-term abstinent elderly alcoholics // G. Fein, J. Torres, L. J. Price, V. D. Sclafani // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. — 2006. — № 30 (9). — P. 1538—1544.
5. Психические расстройства и расстройства поведения (F00—F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации / под общ. ред. Б. А. Казаковцева, В. Б. Голланда ; Российское общество психиатров. — М. : Минздрав России, 1998. — 292 с.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной зависимости МКБ-10: F10.1, F10.2, F10.3, F10.4, F10.6 / Российское общество психиатров. — М. : Минздрав России, 2019. — 99 с.
7. Свидетельство № 1304. Республика Беларусь. NeuroSMG (Neurosystematization, measurements and generalization) : свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ / Г. О. Усленок, А. Ф. Марцинкевич ; заявитель и правообладатель УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет». — Заявлено 26.05.2020 ; зарегистрир. 11.06.2020.

8. *The Corsi Block-Tapping Task: standardization and normative data / R. P. Kessels, M. J. van Zandvoort, A. Postma [et al.] // Applied neuropsychology. — 2000. — № 7 (4). — P. 252—258.*
9. *Cooper, L. A. Mental rotation of random two-dimensional shapes / L. A. Cooper // Journal of cognitive psychology. — 1975. — Vol. 7 — P. 20—43.*
10. *The R Project for Statistical Computing [website]. — URL: <http://www.r-project.org> (date of access: 20.12.2024).*
11. Кирличенко, А. А. Таппинг-тест у лиц с синдромом алкогольной зависимости на разных стадиях / А. А. Кирличенко, Г. О. Усelenok, А. Ф. Марцинкевич // Вопросы охраны психического здоровья. — 2023. — Т. 2, № 1. — С. 17—23.
12. Staples, M. C. Thinking after Drinking: Impaired Hippocampal-Dependent Cognition in Human Alcoholics and Animal Models of Alcohol Dependence / M. C. Staples, C. D. Mandyam // Frontiers in Psychiatry. — 2016. — № 7 (162). — P. 1—12.
13. Differential Sensitivity of Prefrontal Cortex and Hippocampus to Alcohol-Induced Toxicity / A.-K. Fowler, J. Thompson, L. Chen [et al.] // PLoS ONE. — 2014. — Vol. 9. — P. 1—8.
14. Neural network involving medial orbitofrontal cortex and dorsal periaqueductal gray regulation in human alcohol abuse / J. Tianye, Ch. Xie, T. Banaschewski [et al.] // Science Advances. — 2021. — Vol. 7. — P. 1—10.

Контактная информация:

Усelenok Глеб Олегович — старший преподаватель кафедры психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК.
Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.
Ул. Центральная, 1А, 211300, п. Витьба, Витебский р-н.
Сл. тел. +375 29 868-00-00.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Г. О. У., А. А. К.
Сбор информации и анализ нейропсихологических и психологических характеристик: Г. О. У., А. А. К., А. Ф. М.
Статистическая обработка данных: А. Ф. М.
Написание текста: Г. О. У., А. А. К., А. Ф. М.
Редактирование: Г. О. У.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 12.02.2025



Хронические абсцессы легких и остаточные внутрилегочные полости: патогенез, дифференцированная лечебная тактика

¹А. Н. Лаптев, ²И. В. Орлова, ¹Е. А. Лаптева,
¹Е. И. Катибникова, ³В. Н. Белая

¹Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр пульмонологии
и фтизиатрии, Минск, Беларусь

³Минский областной противотуберкулезный диспансер,
Минск, Беларусь

Цель исследования. Выявить патогенетические факторы развития хронических абсцессов легких, определить варианты клинического течения, разработать дифференциированную лечебную тактику.

Материал и методы. Из 605 пациентов с острыми гнойно-некротическими деструкциями легких после окончания лечения у 158 (26,1 %) в легких сохранились незарубцевавшиеся полости. С помощью клинико-рентгенологических исследований изучали особенности течения исходного заболевания, патогенетические факторы развития хронического абсцесса, своевременность установления диагноза, объем поражения, морфологический субстрат, этиологический фактор, состояние региональной вентиляции, используемые методы лечения.

Результаты. Из 158 пациентов с незарубцевавшимися полостями у 68 (43,0 %) на фоне лечения сформировался хронический абсцесс, у 58 (36,7 %) с морфологическим субстратом в виде больших остаточных полостей или выраженного фиброза с нарушением региональной вентиляции сохранялась явная угроза обострения. В течение 2–4 мес. после окончания лечения у 17 (10,8 %) пациентов произошло рубцевание остаточных полостей, у 15 (9,5 %) на месте абсцессов сформировались ложные кисты без признаков воспаления. Хирургическое лечение было показано 126 (79,7 %) из 158 пациентов. У 114 (72,2 %) пациентов проведены хирургические вмешательства различного объема; 12 (7,6 %) пациентов от хирургического лечения воздержались, им с профилактической целью проводили бронхосанационное лечение.

Заключение. Качество излечения острых гнойно-некротических процессов зависит преимущественно от объема поражения, своевременности диагностики и лечения. Пусковыми факторами, ведущими к развитию хронического воспаления в бронхах и хронического абсцесса, являются выраженный фиброз и нарушение региональной вентиляции в легочной ткани, где располагается внутрилегочная остаточная полость. Соответственно особенностям патогенеза и морфологическому субстрату разработана дифференцированная лечебная тактика.

Ключевые слова: хронические абсцессы легких, остаточные полости, патогенез, варианты клинического течения, дифференцированная лечебная тактика.

Objective. To identify pathogenetic factors of the development of chronic lung abscesses, to determine the clinical course options, to develop differentiated therapeutic tactics.

Materials and methods. Of the 605 patients with acute purulent-necrotic lung destructions, 158 (26.1 %) had non-scared cavities in their lungs after the end of treatment. Clinical and radiological studies examined the features of the course of the initial disease, the timeliness of diagnosis, the volume of the lesion, the morphological substrate, the etiological factor, the state of regional ventilation, and the treatment methods used.

Results. Of 158 patients with non-scared cavities, 68 (43.0 %) developed a chronic abscess during treatment, 58 (36.7 %) with a morphological substrate in the form of large residual cavities or severe fibrosis with impaired regional ventilation remained a clear

threat of exacerbation. Within 2—4 months after the end of treatment, 17 (10.8 %) patients had scarring of residual cavities, 15 (9.5 %) patients had false cysts formed at the site of abscesses without signs of inflammation. Surgical treatment was indicated for 126 (79.7 %) of 158 patients. 114 (72.2 %) underwent surgical treatment of various volumes. 12 (7.6 %) patients refrained from surgical treatment, they underwent bronchosanation treatment for preventive purposes.

Conclusion. The quality of treatment of acute purulent-necrotic processes depends mainly on the volume of the lesion, the timeliness of diagnosis and treatment. The triggering factors leading to the development of chronic inflammation in the bronchi and chronic abscess are pronounced fibrosis and impaired regional ventilation in the lung tissue around the intra-pulmonary residual cavity. According to the peculiarities of pathogenesis and morphological substrate, differentiated therapeutic tactics have been developed.

Key words: chronic lung abscesses, residual cavities, pathogenesis, clinical course options, differentiated therapeutic tactics.

HEALTHCARE. 2025; 3: 53—70

CHRONIC LUNG ABSCESSSES AND RESIDUAL INTRAPULMONARY CAVITIES: PATHOGENESIS, DIFFERENTIATED TREATMENT TACTICS
A. Laptev, I. Orlova, E. Lapteva, E. Katibnikova, V. Belya

Хронический абсцесс возникает у 12—18 % пациентов, перенесших острые гнойно-некротические деструкции легких [1—5]. Причинами развития хронического абсцесса являются большой объем исходного острого гнойного процесса, затяжное течение заболевания [4—6]. Чаще всего после перенесенных острых гнойных деструкций легких в незарубцевавшихся полостях воспалительный процесс прекращается и клинические проявления устраняются. В последующие сроки у некоторых пациентов остаточные полости рубцаются, у части пациентов воспалительный процесс возобновляется с развитием хронического абсцесса, а у некоторых незарубцевавшиеся полости превращаются со временем в ложные кисты. Такие наблюдения вызвали необходимость изучения механизма развития хронического абсцесса, установление клинических форм острых гнойных деструкций легких (ОГДЛ), при которых хронический абсцесс возникает чаще, выявление патогенетических факторов, инициирующих возобновление воспалительного процесса в остаточных внутрилегочных полостях, установление значения размеров остаточных полостей, значения степени выраженности фиброзных накоплений в легочной ткани вокруг остаточной полости и вызванных фиброзом нарушений региональной вентиляции. Решению этих задач уделено основное внимание в данной работе.

Цель исследования — выявить патогенетические факторы развития хронических абсцессов легких, определить варианты клинического течения, разработать дифференцированную лечебную тактику.

Материал и методы

У 158 пациентов клинико-рентгенологическими методами исследования проводили изучение особенностей развития и течения исходного заболевания: своевременность установления диагноза, объем поражения, этиологический фактор, состояние региональной вентиляции, используемые методы лечения. Изучали исходный морфологический субстрат и морфологический субстрат, сформировавшийся в зоне поражения к концу срока лечения ОГДЛ, и состояние вентиляции в зоне поражения.

Результаты и обсуждение

После 6—8 нед. лечения 605 пациентов с острыми гнойно-некротическими деструктивными поражениями легких у 25 (4,1 %) наступил летальный исход, у 422 (69,8 %)

пациентов с ОГДЛ достигнуто излечение с рубцеванием деструктивных изменений в легких, у 158 (26,1 %) сохранялись незарубцевавшиеся полости в легких.

Среди пациентов женщин было 3 (0,5 %), мужчин — 602 (99,5 %), возраст большинства пациентов — от 30 до 50 лет. Мужчины часто поздно обращаются к врачу, что подтверждается при изучении истории заболевания. У них нередко воспалительный процесс до госпитализации успевает вызвать более глубокие нарушения иммунобиологической защиты организма и развитие более тяжелого морфологического субстрата болезни.

Острый прогрессирующий неспецифический воспалительный процесс в легких имеет каскадный характер и всегда начинается с острого бронхита, для развития которого необходимо два фактора: вирусная инфекция и гиперсенсибилизация (чаще холодовая). При несвоевременном лечении и резком снижении иммунобиологической защиты, вызванном экстремальными воздействиями, резко выраженный бронхит, сопровождающийся отечностью стенок бронхов, гиперсекрецией приводит к появлению нового патогенетического фактора, к нарушению проходимости средних и мелких бронхов. При появлении в бронхах питательной среды активизируется патогенная бактериальная инфекция (чаще всего пневмококковая), воспаление переходит в легочную ткань, возникает пневмония. В пневмонической фазе прогрессирование острого воспалительного процесса удается в большинстве случаев остановить и добиться излечения. Но приблизительно в 5—7 % случаев интенсивность острого воспалительного процесса настолько высока, а иммунобиологическая защищенность организма настолько снижена, что воспалительная инфильтрация усиливается, отек в зоне воспаления нарастает, внутритканевое давление увеличивается, в воспаление сильнее вовлекаются сосуды. Это приводит к нарушению не только вентиляции, но и кровообращения в зоне воспаления. В центре воспалительного инфильтрата возникает некроз. В некротической ткани аэробные бактерии гибнут, активизируются неспорообразующие анаэробы, под воздействием которых некротическая ткань расплывается, воспаление из экссудативного переходит в гнойное или гнилостное, пневмония трансформируется в абсцесс или гангрену. В гнойное воспаление вовлекаются бронхи 4—6 ветвлений, бронхи разрушаются, через дренирующие абсцесс бронхи гной откашливается, в абсцесс проникает воздух. Неспорообразующие анаэробы, являющиеся возбудителями острого гнойного процесса, при переходе в хронический абсцесс уступают место размножающейся условно-патогенной инфекции [3; 7—11]. Таким образом, этиология прогрессирующего неспецифического воспалительного процесса меняется соответственно изменяющемуся морфологическому субстрату. Успех в лечении ОГДЛ в значительной мере зависит от своевременности выявления, объема поражения при выявлении, эффективности оттока гноя из полости абсцесса. Большой объем разрушения легочной ткани является значимым фактором развития хронического абсцесса. Но наблюдения показывают, что не менее важными факторами являются несвоевременность госпитализации пациента в специализированное торакальное хирургическое отделение и несвоевременное применение необходимых методов лечения. Большие полости в легких при ранней госпитализации и адекватном лечении часто рубцаются, и достигается полное излечение, если в их стенках не успел развиться фиброз. Приводим наблюдение, подтверждающее вышеизложенное.

Пац и ен т Г. 36 лет госпитализирован в пульмонологическое отделение через 2 сут. после начала заболевания. Поставлен диагноз «правосторонняя тотальная внебольничная пневмония». Появилась полость распада легочной ткани. Пневмония трансформировалась в гангрену. Пациент переведен в отделение легочной хирургии. Проведены абсцессоскопия и дренирование полости. Удаление гнойного субстрата способствовало рассасыванию воспаления и рубцеванию полости распада (рис. 1—3).

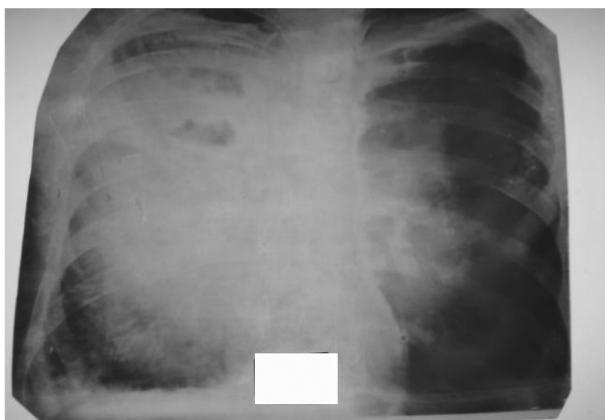


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки пациента Г. В верхней доле справа имеется полость с уровнем жидкости. Вокруг полости — воспалительная инфильтрация. В левом легком — воспалительная инфильтрация без распада

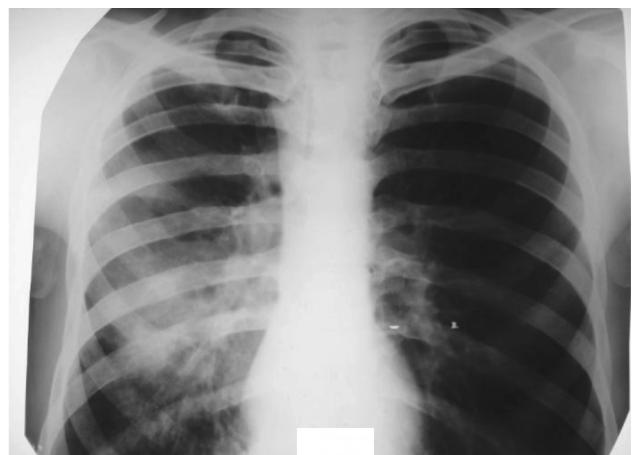


Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки пациента Г. через 12 сут. после абсцессоскопии и удаления гноя. Уровень жидкости в абсцессе не определяется, воспаление рассасывается



Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки пациента Г. через 34 сут. после госпитализации в отделение легочной хирургии. Полость абсцесса зарубцевалась, воспалительная инфильтрация рассосалась

Опоздание на 2 нед. с применением методов улучшения бронхиального дренажа приводит к развитию фиброза в стенках полости и в легочной ткани, что ведет к развитию хронического абсцесса. Госпитализация в отделение легочной хирургии считается своевременной, если пациент поступает в первые 7 сут. после распада воспалительно-го инфильтрата и возникновения острого абсцесса.

Пневмония всегда предшествует острому абсцессу, но трудно предвидеть, в каких случаях она трансформируется в острый абсцесс. Поэтому ожидать направления пациентов в хирургическое отделение при пневмонической фазе заболевания не приходится. Но при появлении деструкции в пневмоническом инфильтрате продолжать лечение в терапевтическом отделении нецелесообразно. Среди наблюдавшихся 158 пациентов, у которых после окончания лечения острых проявлений гнойно-некротических деструкций сохранялись полости в легких, в хирургическое отделение госпитализированы своевременно только 32 (20,3 %) пациента.

Хронические абсцессы в процентном отношении чаще возникали при ограниченной гангрене, отличающейся от других клинических форм огромными разрушениями легочной ткани. При ограниченной гнойной деструкции хронические абсцессы возникают реже в связи с относительно небольшим объемом поражения, а при распространенной гнойной деструкции — ввиду особенностей патогенеза. При прогрессирующей ограниченной гангрене и при распространенной гангрене хирургические вмешательства вследствие прогрессирования проводили в остром периоде течения заболевания, поэтому переход в хроническую форму не предполагался.

Авторы выделили два варианта развития хронического абсцесса. При первом варианте он формируется из-за непосредственного перехода острого процесса в хронический, когда по вышенназванным причинам в течение 6 нед. не удается полностью купировать острый гнойно-некротический процесс. Второй вариант — развитие хронического абсцесса на фоне остаточной внутрилегочной полости. Из наблюдавшихся нами 158 пациентов с незарубцевавшимися полостями первый вариант отмечен у 68 (43,0 %), второй вариант — у 18 (11,4 %). Радикальные операции проведены непосредственно после окончания консервативного лечения 40 (25,3 %) пациентам с большими остаточными полостями или с выраженным фиброзом вокруг полостей и поэтому с явной угрозой развития хронического абсцесса.

Почему возникает хронический воспалительный процесс? Какие патогенетические факторы задействованы при этом, и какие причины их появления?

В соответствии с теорией функциональных систем, сформулированной академиком П. К. Анохиным применительно к нейрофизиологии, при заболевании, приведшем к анатомической перестройке органа, сопровождающейся полной или значительной утратой функции, возникает ущербное качественное состояние, которое низводит соответствующую функциональную систему на более низкий уровень [12]. Нарушение нормального функционирования системы может стать базисом для возникновения новых патогенетических факторов, воздействие которых приведет к развитию другой хронической болезни, характерной для периода деградации органа.

Теория функциональных систем в нейрофизиологии содержит обобщающие положения, которые могут быть применены к оценке состояния других функциональных систем в условиях развития патологии. В частности, используя предложенные автором принципы, можно более четко представить патогенез хронических инфекционно-зависимых заболеваний органов человека, имеющих паренхиму и систему каналов, которыми органы прямо или косвенно сообщаются с внешней средой (легкие и бронхи; печень и желчевыводящие протоки; поджелудочная железа и Вирсунгов проток; почки и мочевыводящие пути). Огромный клинический материал врачей, изучавших

заболевания указанных органов, целесообразно переосмыслить с целью установления прямой зависимости между анатомической деградацией паренхиматозных отделов, сопровождающейся нарушением функции и развитием хронического инфекционно-зависимого воспалительного процесса в каналах, связывающих орган с внешней средой. Рассмотрим данное утверждение применительно к развитию хронических абсцессов легких и, учитывая сходство патогенетических механизмов, к другим хроническим заболеваниям органов дыхания.

Механизм развития хронического абсцесса и инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах при различных заболеваниях легких, сопровождающихся нарушением региональной вентиляции

Развитие хронического воспалительного процесса отличается от механизма развития острого воспаления в бронхах и легких наличием других патогенетических факторов.

Первый фактор — фиброзная трансформация легочной ткани после тяжелого острого заболевания либо на фоне длительного хронического заболевания или врожденной анатомической несостоительности. При гнойно-некротическом поражении, сопровождающемся разрушением легочной ткани и особенно при несвоевременно начатом лечении фиброз развивается быстро.

Второй фактор — стойкое нарушение функции (региональной вентиляции). Является непременным следствием возникшей анатомической несостоительности. Фиброз и нарушение вентиляции выступают как пусковые патогенетические факторы последовательного возникновения других факторов. Чем значительнее функциональные (вентиляционные) нарушения, тем быстрее развивается хронический воспалительный процесс в бронхах пораженной доли.

Третий фактор — нарушение процессов самоочищения бронхов. Бронхи и паренхима нормально вентилирующихся сегментов почти стерильны. Стерильность поддерживается за счет процессов самоочищения бронхов (сократимость бронхов, кинетическая энергия воздушного потока на выдохе, эскалаторная функция мукоцилиарного аппарата, местные иммунологические защитные реакции). В здоровых бронхах отсутствуют условия для размножения микрофлоры, так как взаимодействие четырех механизмов самоочищения бронхов приводит к удалению бронхиального секрета и уничтожению патогенной микрофлоры за короткое время. Когда после острого воспаления слизистая оболочка бронхов подвергается метаплазии, а паренхима легкого замещается фиброзной тканью и вентиляция нарушается, то происходит нарушение процессов самоочищения бронхов.

В связи с неэффективностью процессов самоочищения бронхов возникает *четвертый патогенетический фактор* — задержка в бронхах бронхиального секрета, служащего питательной средой для бактерий.

При появлении в бронхах питательной среды неизбежно возникает *пятый патогенетический фактор* — бактериальная колонизация бронхов разнообразной условно-патогенной микрофлорой.

При увеличении в бронхах количества условно-патогенных бактерий происходит увеличение их вирулентности и патогенности, у них появляется способность вызывать воспалительный процесс и возникает хронический локальный бронхит, являющийся *шестым патогенетическим фактором*. При наличии остаточной полости в легких

воспаление переходит на ее стенки и возникает хронический абсцесс. Воспаление в бронхах характеризуется латентным течением, развивается и прогрессирует медленно, но непрерывно и вначале протекает скрыто. Со временем появляются заметные его признаки в виде усиливающегося кашля, небольшого количества слизистой или слизисто-гнойной мокроты.

Хроническое воспаление в бронхах приводит к появлению *седьмого патогенетического фактора* — развитию соединительной ткани в слизистых оболочках бронхов и более глубоких слоях с глубокой рубцовой трансформацией стенок бронхов.

Фиброзная ткань в бронхах подвергается растяжению, и постепенно на месте рубцов формируются бронхэктазы — *восьмой фактор*. Бронхэктазы возникают в течение 2—6 мес.

Механизм прогрессирования инфекционно-зависимого хронического воспаления в бронхах

В бронхах доли, в которой развились вторичные бронхэктазы, постоянно тлеет хронический инфекционно-зависимый воспалительный процесс. Постоянное инфицирование бронхов соседних сегментов в условиях периодической холодовой (простудной) гиперсенсибилизации ведет к развитию в них хронического эндобронхита и рецидивирующей вторичной пневмонии с постепенным замещением альвеол фиброзной тканью и рубцовой облитерацией мелких бронхов. В соседней доле постепенно формируется выраженный фиброз (первый фактор), что приводит к нарушению вентиляции (второй фактор). В действие вступает «порочный круг» следующих взаимозависимых патогенетических факторов: третий фактор — нарушение самоочищения бронхов; четвертый фактор — задержка бронхиального секрета; пятый фактор — бактериальная колонизация бронхов; шестой фактор — развитие локального хронического бронхита; седьмой фактор — склеротическое перерождение стенок бронхов; восьмой фактор — развитие бронхэктазов.

После возникновения вторичных бронхэктазов в бронхах тех сегментов, в которых возник пневмофиброз и нарушилась вентиляция, хроническое воспаление и бронхэктазы постепенно распространяются на бронхи соседних, нормально вентилирующихся сегментов, при этом раньше поражаются бронхи нижних долей, так как в них легче попадает инфицированная мокрота. Затем хронический инфекционно-зависимый воспалительный процесс постепенно распространяется по бронхам (от нижних к верхним), вызывая в течение 10—30 лет развитие тотального поражения бронхов и паренхимы всех сегментов обоих легких. В бронхах обоих легких возникает диффузный хронический эндобронхит, вторичные бронхэктазы, на фоне которых могут формироваться вторичная, рецидивирующая пневмония и другие гнойные процессы (абсцессы, плеврит, эмпиема плевры).

При первоначальном нижнедолевом фиброзе хронический воспалительный процесс в бронхах развивается раньше и прогрессирует быстрее, чем при верхнедолевом. Это связано с тем, что процессы самоочищения в нижнедолевых бронхах в большей степени связаны с кинетической энергией выдыхаемого воздуха. При выключении из вентиляции верхней доли самоочищение бронхов частично поддерживается пассивным оттоком бронхиального секрета при вертикальном положении человека, и поэтому инфекционно-зависимый хронический воспалительный процесс в бронхах верхней доли формируется медленнее или вообще не возникает.

Изложенная моррофункциональная концепция развития и прогрессирования хронического воспалительного процесса в бронхах является универсальной и, как показывают наблюдения, прослеживается при локальных и диффузных заболеваниях легких, завершающихся развитием пневмофиброза с нарушением региональной вентиляции.

Приводим наблюдение, подтверждающее указанный выше механизм развития и прогрессирования хронического воспалительного процесса в бронхах и вторичных бронхэкстазов.

У пациента Е. 54 лет диагностирована правосторонняя пневмония. Улучшения не было отмечено, и пациент направлен в отделение легочной хирургии через 24 сут. после начала заболевания. Диагностирована ограниченная гнойная деструкция в сегментах S6, S10 правого легкого с недостаточным бронхиальным дренажом. Несвоевременное направление в хирургическое отделение и позднее применение методов улучшения бронхиального дренажа способствовали развитию пневмофиброза и остаточной полости с нарушением вентиляции в пораженных сегментах. Это послужило причиной появления патогенетических факторов развития хронического воспалительного процесса в бронхах, возникновения вторичных бронхэкстазов, перехода воспаления в остаточную полость и развития хронического абсцесса (рис. 4, 5).

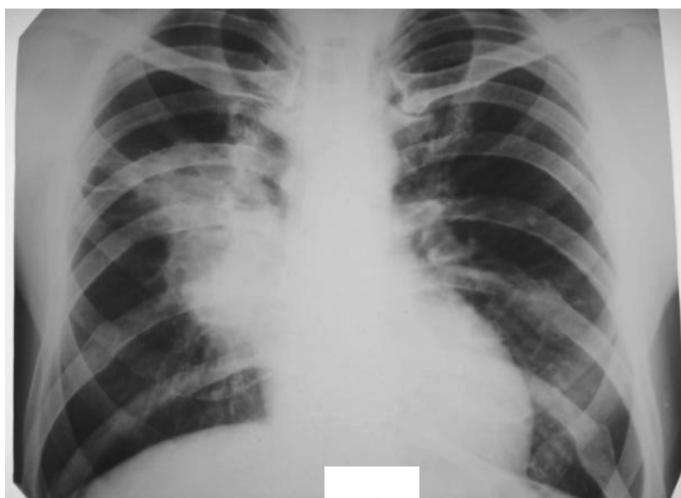


Рис. 4. Рентгенограмма грудной клетки пациента Е. при госпитализации в хирургическое отделение, на 24 сут. после начала болезни. Справа в S2—S6 — ограниченная гнойная деструкция с недостаточным бронхиальным дренажом. У верхнего полюса затемнения определяется полость с уровнем жидкости



Рис. 5. Бронхограмма правого легкого пациента Е., проведенная через 4 мес. после окончания лечения острого процесса, в период ремиссии. В S6 определяется полость, заполненная контрастом. В бронхах нижней доли видны вторичные бронхэкстазы

Клинические проявления рассмотренного хронического воспалительного процесса с 1930 до 1970-х гг. рассматривали как проявления хронической пневмонии, возникающей из острой затяжной пневмонии и медленно прогрессирующей с нарастанием поствоспалительного морфологического субстрата, в том числе хронического абсцесса. Но последующее детальное изучение особенностей течения острых пневмоний и кли-

нико-рентгенологических проявлений всех хронических заболеваний легких не показало взаимосвязи хронического воспаления с острыми пневмониями. Хроническая пневмония распределилась по другим нозологическим формам хронических заболеваний. Хроническая пневмония как нозологическая форма исчезла из перечня заболеваний, но пациенты с хроническими воспалительными процессами остались. И механизм развития этого хронического воспалительного процесса оставался неясным. Рассмотренные выше патогенетические факторы подтверждены многочисленными клиническими наблюдениями, что позволило устранить эту неясность.

Выявление общих патогенетических факторов развития и прогрессирования инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах необходимо также для выработки единой концепции внутрибольничного и внебольничного ведения пациентов с хроническими заболеваниями легких, включая хроническую гнойную деструкцию легких.

Общее лечение. Реализуется применением комплексной терапии, включающей при необходимости антибактериальную, дезинтоксикационную, заместительную терапию и симптоматическое лечение. Острые гнойно-некротические деструктивные поражения легких вызываются неспорообразующими анаэробами, поэтому целесообразно антимикробную терапию проводить антибиотиками с выраженной активностью против анаэробов. При хронических абсцессах анаэробы могут сохранять активность только в фазе обострения, вызванной отсутствием оттока гноя из абсцесса при нарушении бронхиального дренажа. Если бронхиальный дренаж хороший и в полости абсцесса отсутствует уровень жидкости, то выраженного обострения при этом не отмечается и анаэробной инфекции в полости абсцесса нет. В полости абсцесса в таких случаях определяются условно-патогенные бактерии, не имеющие отношения к развитию абсцесса. Против грамположительных анаэробных кокков существует большой выбор активно действующих антибиотиков [13]. Против грамотрицательных неспорообразующих анаэробных бактерий выбор эффективных антибиотиков значительно меньше. Антибактериальная терапия проводится двумя антибиотиками, один из которых должен быть эффективен при грамположительной анаэробной микрофлоре, второй — при грамотрицательной анаэробной микрофлоре. Длительность лечения антибиотиками зависит от продолжительности инфекционно-зависимого интоксикационного синдрома.

Заместительная терапия в остром периоде проводится с учетом фактора потерь и составляет в среднем 20 мл/1 кг массы тела/сут. Общее количество инфузионных средств в большинстве случаев не должно превышать 2000 мл/сут, потому что пациенты с инфекционно-зависимой патологией легких особенно чувствительны к гиперволемии, которая вследствие поступления избыточной влаги в паренхиму легких может способствовать развитию острого респираторного дисстресс-синдрома. Особенно важно подчеркнуть, что скорость внутривенной инфузии не должна быть выше 30 кап/мин. По мере улучшения общего состояния пациента объем и состав заместительного лечения должны уменьшаться.

При выявлении признаков нарушения сократительной функции миокарда применяют сердечные гликозиды (строфантин или коргликон внутривенно, капельно, очень медленно), или дигоксин 2 раза/сут, или настойку цветков и плодов боярышника

(по 20—30 кап. 3 раза/сут). При нарушении сердечного ритма применяют амиодарон 2 раза/сут или кордарон 2 раза/сут.

Кровохарканья являются частыми осложнениями гнойно-некротических деструкций легких. При их появлении с целью улучшения микроциркуляции, укрепления сосудистой стенки, стимуляции образования тромбоцитов применяют этамзилат 3 раза/сут, или пентоксифиллин 3 раза/сут, или курантил 2 раза/сут, для купирования избыточной тканевой воспалительной реакции применяют нестероидные противовоспалительные средства. При легочных кровотечениях необходимо своевременно блокировать кровоточащий долевой бронх и переходить к хирургическому лечению.

Нарушения функции почек при гнойно-некротических поражениях возникают редко. Чаще это бывает при наличии предшествующей патологии мочевыделительной системы. Изредка возникает необходимость в кратковременном назначении мочегонных препаратов.

На фоне интоксикационного синдрома у пациента иногда возникает тревожное состояние, сопровождающееся некоторыми нарушениями самоконтроля. Для купирования этого состояния целесообразно применять в небольших дозах анксиолитики: диазепам (2 мг 1 раз/сут) или реланиум (5 мг 1 раз/сут). При слабовыраженных проявлениях нарушения нервной возбудимости вместо анксиолитиков следует предпочесть препараты валерианы, пустырника, пассифлоры, которые оказывают невысокий успокаивающий эффект, но не вызывают побочных явлений и привыкания.

Для повышения тонуса организма, активации метаболизма, улучшения эндокринной и вегетативной регуляции, стимуляции биологической защищенности после устранения выраженных проявлений интоксикационного синдрома применяют препараты в основном растительного происхождения, обладающие свойством повышать адаптационные возможности организма. К ним относятся широко известные препараты женьшена, элеутерококка, китайского лимонника, аралии, заманихи и др.

Местное лечение. Заключается в создании условий для улучшения бронхиального дренажа и оттока гноя из полости абсцесса. Легко выполнимый и широко используемый ингаляционный метод не является высокоеффективным, потому что ингалируемый препарат попадает в бронхи хорошо вентилируемых сегментов легких и плохо поступает в плохо вентилируемые сегменты. Ингаляционный метод может быть эффективным только при бронхиальной астме, при I и II стадии хронической обструктивной болезни легких.

Из восьми последовательно формирующихся патогенетических факторов развития хронического воспаления в бронхах воздействовать можно только на четвертый (накопление бронхиального секрета), устранив который, можно прервать прогрессирование воспалительного процесса. Эффективными методами являются интрантракеальные инстилляции, введение санирующих растворов через назотрахеальный катетер и лечебная бронхоскопия под местным обезболиванием. Но эти методы могут быть применены только в условиях специализированного учреждения, каким является отделение легочной хирургии. Но если условия не позволяют применить данные методы лечения, ингаляционный метод лечения необходимо использовать. Другие методы (периодическое противовоспалительное лечение, назначение бронхоспазмолитиков, отхаркивающих, десенсибилизирующих и других препаратов) имеют вспомогательное

значение. При периодической санации бронхов (2 нед. интраптракеальных инстилляций каждые 2 мес.) исчезает необходимость в применении антибиотиков и уменьшается или исчезает потребность в бронходилляторах.

Хирургическое лечение. После устранения интоксикационного синдрома, восстановления нормальных показателей гемодинамики, лабораторных и биохимических показателей, воспалительной инфильтрации в стенках абсцесса и в легочной ткани можно приступать к хирургическому лечению.

У 158 пациентов с незарубцевавшимися полостями после окончания лечения острых гнойных деструктивных процессов в зоне поражения развился различный морфологический субстрат. Характер морфологического субстрата (остаточные полости, массивность фиброзных изменений, развитие хронического абсцесса) зависит от исходной клинической формы и имеет основное значение при выборе вида хирургического вмешательства.

У 68 (43,0 %) из 158 пациентов с незарубцевавшимися полостями в легких отмечен непосредственный переход острого гнойного процесса в хронический. У 12 (7,6 %) пациентов остаточные полости определялись на фоне выраженной фиброзной трансформации пораженной доли легкого и явная угроза развития хронического абсцесса также сохранялась. У 28 (17,7 %) пациентов сформировались большие (8–20 см) остаточные полости с высокой вероятностью развития хронического абсцесса. Выписаны 50 (31,6 %) пациентов с остаточными полостями менее 5 см после устранения острого воспалительного процесса. Такое решение было принято в связи с сохраняющейся надеждой на рубцевание остаточных полостей в более поздние сроки. У 17 (34,0 %) пациентов из 50 в течение 2–4 мес. после выписки остаточные полости зарубцевались. У 15 (30,0 %) пациентов остаточные полости трансформировались в ложные кисты без признаков обострений. У этих пациентов не отмечен выраженный фиброз в легочной ткани вокруг остаточных полостей и сохранялась вентиляция, поэтому отсутствовали факторы для развития хронического абсцесса и хирургическое лечение им не было показано. У 18 (36,0 %) из 50 пациентов в течение 2–4 мес. после выписки из стационара возникло обострение, что было расценено как хронический абсцесс.

Таким образом, хирургическое лечение было показано 126 (79,7 %) из 158 пациентов, у которых ко времени окончания лечения острых гноино-некротических процессов сохранялись незарубцевавшиеся полости. Они подлежали хирургическому лечению из-за наличия клинических признаков хронического воспалительного процесса (86 пациентов), или у них отмечался сформировавшийся после устранения острых проявлений заболевания морфологический субстрат в виде больших остаточных полостей (28 пациентов) или морфологический субстрат в виде выраженной фиброзной трансформации с нарушением вентиляции (12 пациентов), грозящий неизбежным обострением с формированием вторичных бронхэктомий и распространением хронического воспалительного процесса на соседние доли легких. От хирургического лечения воздержались 12 (9,5 %) из 126 пациентов. Этим пациентам и 15 пациентам с ложными кистами проводили бронхосанационное лечение в процессе диспансерного наблюдения. Радикальные операции различного объема проведены у 114 (72,2 %) из 158 пациентов с незарубцевавшимися полостями в легких.

Операции резекционного типа. Методом выбора при хирургическом лечении абсцессов легких являются операции резекционного типа: лобэктомия; сегментарная резекция, пульмонэктомия. На долю лобэктомий приходится 75—85 % от количества всех операций [2; 5; 6; 11]. Особенностью острого гнойного воспалительного процесса является его резкая интенсивность, сопряженная с глубоким проникновением во все морфологические структуры легкого. И если объем поражения велик и адекватные лечебные мероприятия применены с опозданием, то быстро формирующийся фиброз в значительном количестве успевает развиться в зоне воспаления. При сформировавшемся хроническом абсцессе именно массивные фиброзные изменения заставляют увеличивать объем операции до удаления доли, а в редких случаях до пульмонэктомии. Кроме того, именно фиброз, как было отражено в описании патогенеза, является первым пусковым фактором развития хронического воспалительного процесса в бронхах и хронического абсцесса.

Операции резекционного типа применены у 98 (86,0 %) из 114 прооперированных пациентов. Удаление доли проведено у 57 пациентов, удаление доли в сочетании с плеврэктомией — у 20, сегментэктомия — у 9, пульмонэктомия — у 12 пациентов. У всех пациентов операции проведены по плановым показаниям, после устранения проявлений воспалительного процесса и нормализации всех лабораторных и биохимических показателей. В послеоперационном периоде осложнение возникло у 2 пациентов после пульмонэктомии. У 1 пациента возникла эмпиема через 2 нед. после операции, после санации плевральной полости ему проведена корректирующая 8-реберная торакопластика. У 1 пациента возникла эмпиема с бронхоплевральным свищом через 2 мес. после операции, у него санацию плевральной полости проводили через торакостому в течение 2,5 мес., а затем сделали трансплевральную реампутацию бронха и 7-реберную торакопластику. Приводим наблюдение с применением резекции легкого.

Пациенту Д. 50 лет за 7 мес. до повторной госпитализации проводили лечение острого гнойного абсцесса S2 правого легкого. Достигнуто клиническое излечение с исходом в остаточную полость. Через 7 мес. на месте остаточной полости в сегменте S2 правого легкого сформировался хронический блокированный абсцесс. Пункцией абсцесса восстановлена проходимость дренирующих бронхов. Стенки абсцесса фиброзные, рубцевание абсцесса невозможно, поэтому было показано хирургическое лечение резекционного типа. Подготовка к операции длилась 3 нед. По плановым показаниям проведена верхняя лобэктомия справа (рис. 6—8).

Инtrapлевральная абсцессотомия. Органосохраняющие операции при полостных образованиях легких, позволяющие устраниить каверны или остаточные внутрилегочные полости без потери функционирующей легочной ткани, периодически привлекают внимание хирургов. К таким операциям относятся экстраплевральная кавернотомия при фиброзно-кавернозном туберкулезе с одномоментной или отсроченной кавернопластикой, кавернэктомия с использованием CO₂-лазера [14—16]. При остаточных полостях, возникших после ОГДЛ, об инtrapлевральных абсцессотомиях в литературе имеются единичные сообщения [3; 9; 11].

Для широкого применения инtrapлевральной абсцессотомии существовали трудноразрешимые препятствия.



Рис. 6. Рентгенограмма грудной клетки пациента Д. Хронический блокированный абсцесс верхней доли правого легкого

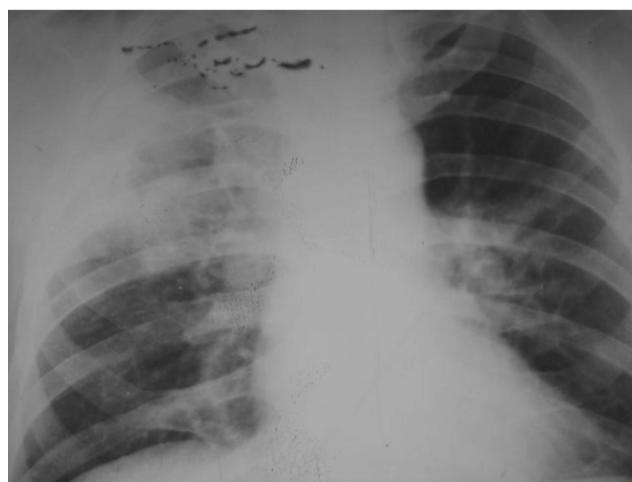


Рис. 7. Рентгенограмма грудной клетки пациента Д. после улучшения бронхиального дренажа
пункционным методом. Полость абсцесса пустая,
воспаление рассасывается



Рис. 8. Рентгенограмма грудной клетки пациента Д.
после удаления верхней доли правого легкого.
Правое легкое расправено. Купол диафрагмы
при послеоперационном перемещении органов
отреагировал более, чем средостение

Во-первых, туберкулезные каверны, абсцессы почти всегда сообщаются с бронхами субсегментарного калибра. Надежной методики герметизации бронхов не существовало, поэтому во всем мире хирурги не решались применять органосохраняющие внутриплевральные операции при полостных образованиях в легких.

Во-вторых, хирурги избегают вскрывать полостные образования при интрапортальальных операциях из опасения перед инфекцией, всегда имеющейся в полостных образованиях легких, и опасностью инфицирования плевральной полости. Но наш опыт наблюдения за пациентами с хроническими воспалительными деструктивными процессами в легких показал, что с течением времени происходит адаптация

больного человека к персистирующей условно-патогенной инфекции с постепенным снижением патогенности и вирулентности микрофлоры по отношению к конкретному пациенту при условии сохранения иммунобиологической защищенности организма. Эти наблюдения, свидетельствующие о снижении опасности персистирующей инфекции, явились базой для изыскания возможностей разработки и применения интраторакального хирургического вмешательства, направленного непосредственно на основной очаг поражения. Автор данной методики провел более 60 интраплевральных кавернотомий и абсцессотомий с ушиванием дренирующих каверны бронхов утопающими швами. Послеоперационных осложнений не отмечено [3; 9]. Относительно небольшое количество операций, несмотря на хорошие отдаленные результаты, вызывает необходимость продолжения изучения эффективности этого метода лечения и уточнения показаний к интраплевральной кавернотомии и абсцессотомии с целью более широкого ее использования. Надежное ушивание дренирующих бронхов является ключевым компонентом, обеспечивающим успех хирургического вмешательства. Известно, что несостоятельность швов на бронхе в послеоперационном периоде грозит неизбежным развитием послеоперационной эмпиемы с бронхоплевральным свищом, что повлечет необходимость последующих сложных операций с непредвиденным исходом.

Интраплевральная кавернотомия (абсцессотомия) с иссечением наружной стенки полости и ушиванием бронхов, дренирующих внутрileгочную полость, применена на протяжении 12 лет автором этой операции совместно с соавтором данной работы у 16 пациентов с остаточными полостями, возникшими после устранения острых проявлений ОГДЛ или ограниченной гангрены [3; 11].

Сущность методики ушивания бронхов, дренирующих внутрileгочную полость, состоит в том, чтобы лигатура, перекрывающая бронх, оказалась непосредственно вокруг стенки дренирующего бронха, на глубине 0,4—0,5 см от внутренней стенки полостного образования. Повреждения внутренней стенки каверны (абсцесса) допускать нельзя, герметизм внутренней стенки полости должен быть сохранен, после операции она будет выполнять роль висцеральной плевры. Приводим наблюдаемый нами случай применения органосохранной операции.

Пациент Л. 1978 г. рождения госпитализирован в пульмонологическое отделение по причине тотальной правосторонней пневмонии с тяжелым течением. Пневмония трансформировалась в ограниченную гангрену. Через 3 нед. после начала заболевания больной направлен в отделение легочной хирургии. В правом легком расплывлены S2, S4, S6. Проведена абсцессоскопия с удалением гнойного детрита и свободно лежащих секвестров. Воспалительная инфильтрация рассосалась, в правом легком сформировалась гигантская остаточная полость. Развитие хронического абсцесса было неминуемым. Сделана интраплевральная абсцессотомия с иссечением наружных стенок внутрileгочной полости, ушиванием дренирующих абсцесс бронхов утопающими швами. Удалена париетальная плевра. Осложнений не наблюдали. Достигнуто полное излечение (рис. 9—14).

Все разработанные этапы операции необходимо проводить в четкой последовательности. Все этапы важны. Но самыми ответственными являются сохранение герметичности легкого и закрытие дренирующих бронхов.

1-й этап — торакотомия, щадящее выделение легкого из сращений, разделение междолевых борозд. Сохранение герметичности легкого.



Рис. 9. Рентгенограмма грудной клетки пациента Л. через 7 сут. после начала заболевания. В правом легком — субтотальное затемнение (пневмония). Отмечается воспалительная инфильтрация в верхней и нижней долях левого легкого



Рис. 10. Рентгенограмма грудной клетки пациента Л. при госпитализации в отделение легочной хирургии. В правом легком — гигантская полость с уровнем жидкости. Для уточнения локализации необходима боковая рентгенография

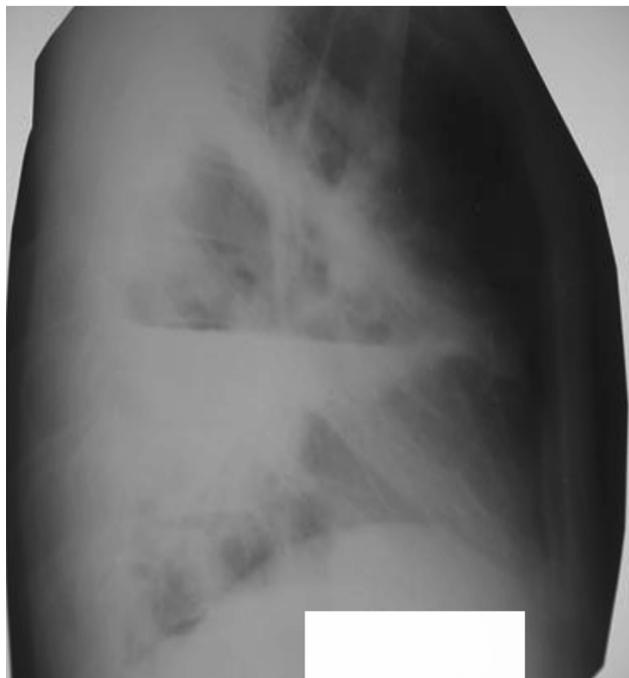


Рис. 11. Правая боковая рентгенограмма грудной клетки пациента Л. Разрушены S2, S4, S6 правого легкого. В полости — уровень жидкости



Рис. 12. Правая боковая рентгенограмма грудной клетки пациента Л. после абсцессоскопии, удаления секвестров и детрита. В полости отсутствует уровень жидкости

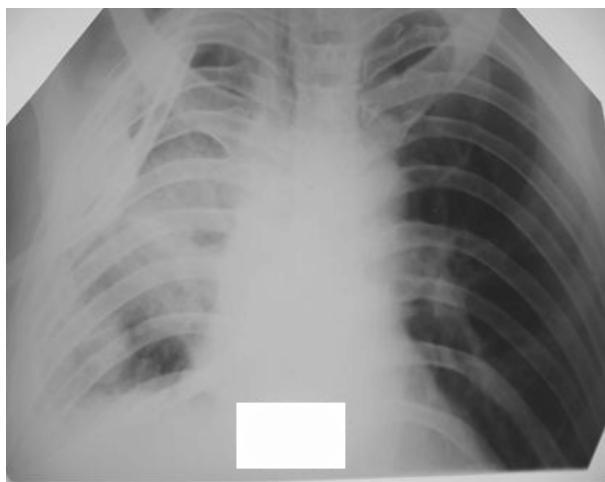


Рис. 13. Рентгенограмма грудной клетки пациента Л. через 3 сут. после органоощадящей операции. Верхний дренаж еще не удален. Правое легкое расправено.

Затемнение в правом легком — это утолщенная (фиброзная) внутренняя стенка абсцесса

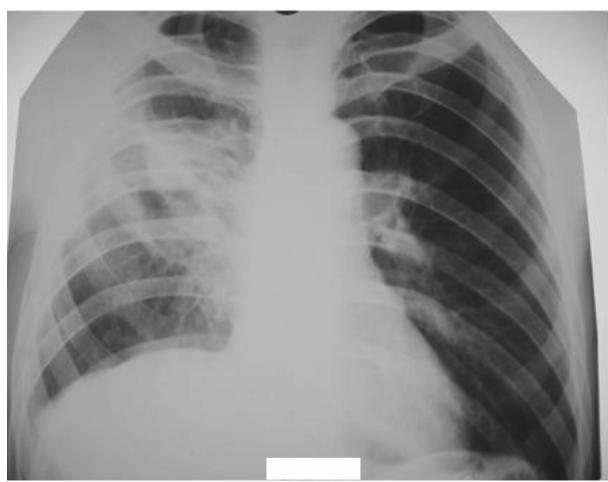


Рис. 14. Рентгенограмма грудной клетки пациента Л. через 40 сут. после органоощадящей операции. В правом легком затемнение образовано внутренней фиброзной стенкой абсцесса, выполняющей роль висцеральной плевры

2-й этап — иссечение наружных стенок внутрилегочного полостного образования без повреждения легочной ткани.

3-й этап — ушивание бронхов, дренирующих внутрилегочную полость, утопающим швом. Каждый дренирующий каверну бронх должен ушиваться отдельно. Направление хода дренирующего бронха определяется тупым плотным резиновым зондом. Бронх ушивают из четырех точек, симметрично расположенных вокруг устья дренирующего бронха на расстоянии 0,3—0,4 см от стенок зияющего бронха. Используют атравматичные иглы. Иглу вводят на глубину 0,5 см от поверхности стенки полости. Проводят вкол в первой точке, выкол — во второй, затем вкол — во второй точке, выкол — в третьей; подтягивают лигатуру. Далее делают вкол в третьей точке, выкол — в четвертой, вкол в четвертой точке, выкол — в первой; подтягивают лигатуру. Таким образом, лигатура уйдет в глубину и оба конца лигатуры будут выходить из первой точки. Лигатура должна быть прочной. Внутренняя фиброзная стенка полостного образования остается неповрежденной и впоследствии выполняет роль висцеральной плевры.

4-й этап — удаление париетальной плевры с целью создания условий для быстрой облитерации плевральной полости в раннем послеоперационном периоде. Вместо плеврэктомии можно провести пневмоплевропексию — рассечение париетальной плевры от грудины до позвоночника по ходу каждого межреберья. При этом сохраняется больше морфологического субстрата для развития коллатерального кровоснабжения легкого из грудной стенки.

5-й этап — проверка легкого на герметичность, плевральной полости на гемостаз и инородные тела.

6-й этап — дренирование плевральной полости двумя дренажами и ушивание операционной раны. Расправление легкого на операционном столе.

Инtrapлевральная абсцессотомия с иссечением наружной стенки полости, с ушиванием дренирующих абсцесс бронхов переносится пациентами значительно легче, чем операции резекционного типа.

Выводы

1. Развитие острого неспецифического воспалительного процесса имеет каскадный характер. Для развития острого бронхита необходимо два патогенетических фактора: гиперсенсибилизация и инфекция (чаще вирусная). Для развития пневмонии необходимо присоединение третьего фактора — нарушение проходимости бронхов. Чтобы на фоне пневмонии развился гнойно-некротический процесс, необходимо присоединение еще трех факторов: нарушение кровообращения в пневмоническом инфильтрате; развитие некроза; активизация анаэробной инфекции. При возникновении фазы опорожнения абсцесса и проникновении в абсцесс воздуха анаэробы гибнут и им на смену приходят условно-патогенные бактерии.

2. Многочисленные клинические наблюдения и проведенные исследования дали возможность получить новые сведения о механизмах развития и прогрессирования инфекционно-зависимых осложнений при заболеваниях легких, сопровождающихся развитием массивного фиброза в легочной ткани и нарушением региональной вентиляции. Хронический воспалительный процесс в бронхах и хронический абсцесс возникают через воздействие восьми патогенетических факторов. Выделены варианты течения хронических абсцессов легких и разработана дифференцированная лечебная тактика.

3. Выявленная последовательность формирования патогенетических факторов едина для всех заболеваний, сопровождающихся развитием фиброза и выраженными нарушениями региональной вентиляции, и не зависит от характера исходного заболевания. Пневмофиброз и нарушение вентиляции являются пусковыми факторами, от выраженности которых зависит темп формирования других патогенетических факторов развития хронического неспецифического инфекционно-зависимого воспаления в бронхах. Основным методом профилактики обострений инфекционно-зависимого хронического воспалительного процесса в бронхах является устранение воздействия четвертого патогенетического фактора (периодическая санация бронхов на протяжении всей жизни).

4. При хроническом абсцессе, расположенном в фиброзно измененной доле легкого, показана операция резекционного типа. При больших остаточных полостях, расположенных в легочной ткани без резко выраженного фиброза, нужны операции органосохранного типа. При остаточных полостях менее 5 см в диаметре и при не резко выраженном фиброзе в окружающей легочной ткани показана выжидательная тактика.

Литература

1. Бакулев, А. Н. Хирургическое лечение гнойных заболеваний легких / А. Н. Бакулев, Р. С. Колесникова. — М. : Медицина, 1961. — 276 с.
2. Колесников, И. С. Гангрена легкого и пиопневмоторакс / И. С. Колесников, М. И. Лыткин, Л. С. Лесницкий. — Л. : Медицина, 1987. — 220 с.
3. Лаптев, А. Н. Гнойно-некротические деструкции легких : монография // А. Н. Лаптев, И. В. Орлова. — Минск : БелМАПО, 2022. — 210 с.

4. Путов, Н. В. Абсцесс и гангрена легкого / Н. В. Путов, Ю. Н. Левашов // Болезни органов дыхания : в 4 т. / Н. Р. Палеев, Н. В. Путов. — М., 1989. — Т. 2. — С. 102—128.
5. Шойхет, Я. Н. Острый абсцесс и гангрена легкого / Я. Н. Шойхет // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания / под ред. А. Г. Чучалина — М., 2004. — С. 357—368.
6. Куприянов, П. А. Гнойные заболевания легких и плевры / П. А. Куприянов, А. П. Колесов. — Л., 1955. — 324 с.
7. Астрожников, Ю. В. Бактериальная инфекция в хирургии / Ю. В. Астрожников, Н. С. Богомолова, Е. В. Еремина // Хирургия. — 1983. — № 12. — С. 111—116.
8. Вишневский, А. А., Некоторые вопросы этиологии и патогенеза абсцессов легких / А. А. Вишневский, И. И. Конкер, И. Х. Эфендиев // Хирургия. — 1986. — № 5. — С. 141—147.
9. Лаптев, А. Н. Органоцдящие операции при деструктивных процессах в легких / А. Н. Лаптев // Материалы конференции ученых Донбасса. — Луганск, 1974. — С. 39—41.
10. Мезинов, О. А. Микробный пейзаж у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких / О. А. Мезинов, В. Т. Улаев // Сборник тезисов 15-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2005. — № 53. — С. 19.
11. Лаптев, А. Н. Диагностика и лечение острых гнойно-некротических деструкций легких / А. Н. Лаптев // Пульмонология. — 1996. — № 2. — С. 16—19.
12. Анохин, П. К. Узловые вопросы теории функциональных систем / П. К. Анохин. — М. : Наука, 1989. — 197 с.
13. Илюкевич, Г. В. Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г. В. Илюкевич. — Минск : Бел. наука, 2003. — 147 с.
14. Богуш, Л. К. Кавернотомия у больных туберкулезом легких / Л. К. Богуш. — М. : Медгиз, 1955. — 144 с.
15. Горовенко, Г. Г. Хирургическое лечение каверн при туберкулезе путем их вскрытия / Г. Г. Горовенко. — Киев : Госмединдзат, 1954. — 106 с.
16. Огиренко, А. П. Органоцдящее хирургическое лечение деструктивных поражений легких при туберкулезе и другой легочной патологии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Огиренко А. П. — М., 1986. — 34 с.

Контактная информация:

Лаптев Анатолий Николаевич — д. м. н., доцент, профессор кафедры пульмонологии, фтизиатрии, аллергологии и профпатологии с курсом повышения квалификации и переподготовки.

Белорусский государственный медицинский университет.
Пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 304-21-35.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А. Н. Л., Е. А. Л.
Сбор информации и обработка материала: И. В. О., В. Н. Б.
Написание текста: А. Н. Л., Е. А. Л., И. В. О.
Редактирование: А. Н. Л., Е. И. К.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 16.01.2025
Принята к печати 29.01.2025



Питание и здоровье: актуальные медицинско-социальные аспекты

В. К. Милькаманович

Белорусский государственный университет,
Минск, Беларусь

Целью публикации является системное изложение медико-социальных аспектов питания в рамках учебного курса «Социальная медицина» для студентов, магистрантов и преподавателей высших учебных заведений гуманитарных направлений.

Рассмотрены медико-социальные аспекты неполноценного питания. Раскрыто и описано содержание здорового питания, лечебно-профилактического и лечебного питания и их медико-социальная роль в здоровьесбережении современного общества.

В статье использованы материалы медиатеки им. М. Е. Тикоцкого отдела обслуживания факультетов журналистики и философии и социальных наук Фундаментальной библиотеки БГУ и элементы образовательного портала БГУ ФФСН.

Ключевые слова: алиментарно-зависимые заболевания, неполноценное питание, здоровое питание, лечебно-профилактическое питание, лечебное питание.

The purpose of this publication is a systematic presentation of the medical and social aspects of nutrition within the framework of the course «Social Medicine» for students, postgraduates and teachers of higher educational institutions of the humanities.

The medical and social aspects of malnutrition are considered. The content of healthy nutrition, therapeutic and preventive and therapeutic nutrition and their medical and social role in the health preservation of modern society are disclosed and described.

The article uses materials from the M. E. Tikotsky Media Library of the Department of Service of the Faculties of Journalism and Philosophy and Social Sciences of the Fundamental Library of BSU and elements of the educational portal of BSU FFSN.

Key words: alimentary-dependent diseases, malnutrition, healthy nutrition, therapeutic and preventive nutrition, therapeutic nutrition.

HEALTHCARE. 2025; 2: 71—80

NUTRITION AND HEALTH: CURRENT MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS

V. Milkamanovich

В настоящее время не вызывает сомнения исключительная роль питания в сохранении и регулировании важнейшего национального ресурса — здоровья граждан. Правильное питание обеспечивает нормальный рост и развитие детей, способствует профилактике заболеваний, продлению жизни людей, повышению работоспособности и др. [1]

Питание является значимым инструментом влияния на состояние здоровья населения, развитие заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, увеличение продолжительности и продление безболезненного периода жизни, сохранение физического и психического здоровья. В настоящее время практически для любого заболевания можно сформировать питание, которое будет выполнять определенную защитную роль [2; 3].

Быстрые изменения в фактическом питании и образе жизни, происходящие в результате индустриализации, урбанизации, экономического развития и глобализации рынков, оказывают

значительное влияние на пищевой статус населения. Сдвиг в питании характеризуется отходом от традиционных национальных рационов, в основе которых лежат местные продукты, такие как зерновые, крахмалосодержащие корнеплоды, выращиваемые на местах бобовые, фрукты и овощи, в сторону более разнообразных рационов, которые включают больше переработанных пищевых продуктов, продуктов животного происхождения, больше дополнительно добавленных сахара, соли, жира и часто больше алкоголя.

С происходящими изменениями характера питания и пищевым дисбалансом связано развитие алиментарно-зависимых заболеваний, большинство из которых являются социально значимыми, поскольку вносят существенный вклад в структуру заболеваемости, смертности и оказывают влияние на продолжительность и сохранение здоровых лет жизни [4].

Алиментарные болезни могут быть вызваны как дисфункциями желудочно-кишечного тракта (например, нарушениями процессов кишечного всасывания), так и однобразным питанием, разбалансированностью рациона, а также присутствием в пище так называемых антинутритивных веществ, препятствующих усвоению питательных веществ. Во многих случаях алиментарные заболевания развиваются при сочетании дефицитов ряда пищевых веществ, например белков, витаминов, железа, цинка [5].

Широкое применение новых технологий хранения и переработки сырья, производства и хранения пищевых продуктов привело к значительному снижению содержания в рационе современного человека нативных пищевых веществ. Жесткие технологические режимы обработки также лишают пищу важнейших биологически активных веществ.

Несбалансированность рационов, употребление продуктов с высоким содержанием жиров, прежде всего насыщенных, сахара, соли и при этом недостаток витаминов и микронутриентов являются серьезными факторами риска возникновения и развития таких алиментарно-зависимых заболеваний, как:

- сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертония, инсульт, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность и др.);
- сахарный диабет 2-го типа;
- диффузный (эндемичный) зоб, хронический тиреоидит;
- ожирение;
- болезни желудочно-кишечного тракта (гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);
- болезни печени (жировая дегенерация печени и желчевыводящих путей — дискинезия желчевыводящих путей);
- онкологические заболевания (злокачественные новообразования желудка, пищевода, тонкой кишки, молочной железы и др.);
- заболевания опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, остеохондроз, остеопороз и др.);
- алиментарные дефициты (йододефицит, железодефицит и т. д.) и многие другие заболевания в соответствии с МКБ-10.

Темпы отрицательной динамики алиментарно-зависимой патологии формируются в основном в детском возрасте и у трудоспособного населения.

Питание ребенка оказывает влияние не только на его рост, развитие и состояние здоровья. Характер и рацион питания в грудном и раннем возрасте программируют метаболизм таким образом, что те или иные нарушения в питании могут увеличить риск развития целого ряда заболеваний, таких как аллергические болезни, ожирение, метаболический синдром, остеопороз и др. Характер питания ребенка в первые годы жизни предопределяет особенности его метаболизма на протяжении всей последу-

ющей жизни и, как следствие, предрасположенность к определенным заболеваниям и особенностям их течения [6]. Рацион современных детей часто содержит в избыточном количестве мясные продукты, жиры, сахар, но дефицитен по содержанию фосфора, кальция, железа и магния, что в ряде случаев не обеспечивает суточную физиологическую потребность организма [7; 8]. При организации школьного питания отмечаются нарушения режима и частоты потребления пищи, объема порций и выпитой воды [9]. В настоящее время у детей школьного возраста наблюдается ускорение темпов роста и развития сердечно-сосудистой, дыхательной и опорно-двигательной систем, что обуславливает «омоложение» ряда неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний [10].

Рассмотрим актуальные медико-социальные аспекты неполноценного питания, здорового питания, лечебно-профилактического и лечебного (диетического) питания.

Неполноценное питание. Понятие «неполноценное питание» охватывает две группы состояний — недостаточное питание и переедание [4].

1. Недостаточное питание приводит к пониженной массе тела и истощению (низкая масса тела для данного роста), задержке роста (низкий рост для данного возраста).

Низкий уровень калорийности рациона и его разбалансированность по основным пищевым веществам приводят к дефициту практически всех жизненно важных витаминов, макро- и микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон. Недостаточность незаменимых нутриентов носит всесезонный характер, то есть является постоянно действующим фактором, отрицательно влияющим на здоровье человека [11; 12].

Недостаточное потребление витаминов наносит существенный ущерб здоровью: способствует снижению физической и умственной работоспособности, сопротивляемости различным заболеваниям, усиливает отрицательное воздействие на организм неблагоприятных экологических условий, вредных факторов производства, нервно-эмоционального напряжения и стресса, повышает профессиональный травматизм, чувствительность организма к воздействию радиации, сокращает продолжительность активной трудоспособной жизни.

Дефицит витаминов у беременных и кормящих женщин, потребность которых в витаминах особенно велика, наносит существенный ущерб здоровью матери и ребенка, способствует увеличению детской смертности, является одной из причин недоношенности, нарушений физического и умственного развития детей.

Недостаточное поступление микронутриентов в детском и юношеском возрасте отрицательно сказывается на показателях физического и умственного развития, способствует постепенному развитию обменных нарушений, хронических заболеваний и в конечном итоге препятствует формированию здорового поколения.

То же самое относится и к проблеме обеспечения здорового и больного человека недостающими минеральными веществами. Недостаточное потребление кальция повышает риск и тяжесть рахита у детей, постменопаузного остеопороза у женщин и старческого остеопороза у мужчин.

Дефицит железа, наиболее часто встречающийся у детей и беременных женщин, — причина широкого распространения скрытых (латентных) и явных форм железодефицитной анемии.

Недостаток йода не только ведет к развитию эндемического зоба и аденомы щитовидной железы, но и одновременно может являться одной из причин низкорослости, глухонемоты и нарушений умственной деятельности у детей и взрослых. Частота и тяжесть йододефицитных состояний могут усугубляться в случаях недостаточной обеспеченности организма витамином А и селеном, необходимыми для нормального

усвоения йода щитовидной железой и функционирования йодсодержащих тиреоидных гормонов.

2. Переедание как фактор риска развития патологических процессов в организме человека приводит к избыточному весу, ожирению и обусловленным питанием неинфекционным заболеваниям.

Распространенность избыточного веса и ожирения за последние десятилетия и в развитых, и в развивающихся странах мира достигла эпидемических показателей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила ожирение глобальной эпидемией, которая в настоящее время является одной из наиболее значимых проблем медицины. Число лиц с ожирением превышает число лиц с пониженной массой тела практически во всех регионах мира, за исключением некоторых районов Африки (к югу от Сахары) и Азии. По данным ВОЗ, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес (эти же данные указаны в отчете за 2020 г.), из них свыше 650 млн страдали ожирением [13].

Увеличение распространенности ожирения в мире привело к увеличению ассоциированных с ним сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, неалкогольной жировой болезни печени и многих других [14].

Актуальной является проблема пищевой зависимости. Характерной особенностью пристрастия к еде является то, что человек зачастую не испытывает реального физического голода. При переедании чаще всего упор делается на богатую углеводами и/или жирами пищу с целью заглушить сильные эмоции. [15]. Переедание и, как следствие, ожирение часто являются результатом погашенных негативных эмоций и реакций.

Психогенное переедание характеризуется набором лишнего веса. Избыточная масса тела может стать мотивацией к соблюдению диеты, что, в свою очередь, приводит к легким аффективным симптомам (тревога, беспокойство, слабость и раздражительность), реже — к тяжелым депрессивным симптомам [16; 17]. При любых нарушениях питания резко снижается способность противостоять неблагоприятным воздействиям окружающей среды, стрессам, повышенным умственным и физическим нагрузкам [18].

Здоровое питание. В настоящее время концепция рационального питания заменяется на концепцию оптимального здорового питания. Парадигма идеи удовлетворения голода и пищевой безопасности заменяется парадигмой рассмотрения пищи как важнейшего фактора сохранения и улучшения здоровья, снижения рисков возникновения заболеваний [5].

В настоящее время мировое сообщество причисляет эту проблему к наиболее актуальным, так как здоровое питание и здоровье населения имеют большое значение для социального и экономического развития страны. Поэтому одним из приоритетных направлений социально-экономического развития страны является обеспечение населения продуктами питания, в том числе их соответствие нормативам рационального питания, безопасность употребляемых продуктов, а также достижение их высокого качества [3].

Здоровое питание — научно обоснованное адекватное питание, способствующее оптимальной жизнедеятельности организма человека в зависимости от пола, возраста, состояния здоровья, характера деятельности, способствующее предупреждению большинства хронических неинфекционных заболеваний, обеспеченное достаточным количеством макро- и микронутриентов и ассортиментом безопасных пищевых продуктов [19].

Выделяют три главных фактора, формирующих здоровое питание [20]:

- экономические возможности населения («карман»);
- ассортимент пищевых продуктов («прилавок»);
- уровень образования в вопросах питания («культура»).

Сложной, но в современных условиях решаемой проблемой следует считать необходимость, с одной стороны, ограничить объем потребляемой пищи (с целью достижения соответствия между калорийностью рациона и энергозатратами), а с другой — добиться значительного расширения ассортимента потребляемых пищевых продуктов (для ликвидации существующего дефицита микронутриентов). Для проведения эффективного и грамотного информирования населения о необходимости сбалансированного питания следует знать пищевые привычки и предпочтения людей, особенно детей и подростков [21].

Рекомендации по питанию для населения должны представлять собой набор простых и понятных лозунгов, призывов и правил, которые наилучшим образом формируют принципы и навыки правильного здорового питания.

Рекомендации по здоровому питанию для населения должны [22]:

- адресоваться всем здоровым людям разного возраста, в том числе детям старше 2 лет;
- легко восприниматься широкими слоями населения (рекомендуется избегать сложных расчетов количества пищи или пищевых веществ);
- учитывать социально-экономическое положение населения, фактическое питание, привычки и традиции в питании населения.

Здоровое питание всегда является сбалансированным. Сбалансированное питание предусматривает наличие в пище необходимых, не синтезируемых в организме веществ, причем крайне важно соблюдение соотношения компонентов пищи в рационе [19].

Полноценное сбалансированное питание является одним из условий нормально-го функционирования всех органов и систем организма, что особенно важно в период интенсивного роста и гормональной трансформации растущего организма, которые зависят от сформированных норм и привычек в области здорового питания. Дети 7–18 лет большую часть времени проводят в школе. Следовательно, организованное полноценное школьное питание должно быть экономически доступным, учитывать имеющиеся заболевания и предпочтения детей, ориентироваться на местные традиции [23].

В настоящее время пищу уже нельзя рассматривать только с точки зрения ее энергетической ценности. В рамках концепции здорового питания огромную популярность во многих странах мира приобретают продукты функционального назначения для ежедневного потребления, получившие поэтому название функциональных. Функциональная пища не относится к категории лекарственных препаратов, а используется для улучшения функционирования систем организма и улучшения здоровья человека [11; 12].

Функциональные продукты должны интегрироваться в общее традиционное питание человека и дополнять его, а не противопоставляться ему как «чудодейственные» и «исцеляющие» продукты или как некая новая концепция.

В соответствии с этим традиционные продукты, такие как овощи и фрукты, являются простейшим примером функциональных продуктов питания. В свежем виде они максимально обогащают организм полезными элементами. Они также являются основными поставщиками пищевых волокон, играющих важную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта, нормализации жирового обмена, выведении из организма липопротеидов низкой плотности. Ежедневное потребление по меньшей мере 400 г (или пяти порций) фруктов и овощей снижает риск развития неинфекционных заболеваний, что обеспечивается ежедневным поступлением клетчатки [19].

Видоизмененные продукты питания, включая те, которые были усилены функциональными ингредиентами, биологически активными веществами из растений или национальными растениями, также попадают под определение функциональных продуктов.

Лечебно-профилактическое питание — это питание лиц, работающих в условиях неблагоприятного воздействия производственной среды. Оно повышает сопротивляемость организма к неблагоприятным факторам производственной среды благодаря их нормализующему влиянию на ряд обменных процессов и функций, а также способствует нейтрализации и ускоренному выведению из организма вредных веществ [24].

Основной задачей лечебно-профилактического питания является алиментарная профилактика профессиональной патологии за счет обеспечения организма дополнительным количеством нутриентов, расход или потери (с потом или дыханием) которых не могут быть компенсированы физиологически сбалансированным рационом, а также, что чрезвычайно важно, за счет детоксикационной направленности и его высокой элиминационной эффективности. Так, значительное содержание в некоторых фруктах и овощах пектина может способствовать связыванию ряда тяжелых металлов. Белки, богатые метионином и другими серосодержащими аминокислотами, могут защищать организм от токсического действия ядохимикатов.

Лечебно-профилактическое питание способствует повышению общей сопротивляемости организма, улучшению самочувствия, работоспособности, снижает общую и профессиональную заболеваемость людей [25].

На практике используются три вида лечебно-профилактического питания:

1) лечебно-профилактические рационы (горячие завтраки перед началом работы) при работе в особо вредных условиях труда;

2) выдача молока или адекватно заменяющих его молочных продуктов при вредных условиях труда;

3) выдача витаминов для работников, подвергающихся воздействию высокой температуры и интенсивному облучению, а также работников, занятых в табачно-махорочных производствах, подвергающихся воздействию пыли, содержащей никотин.

Основным принципом подбора состава рационов лечебно-профилактического питания первого вида является патогенетическая их обоснованность с учетом механизма действия профессионального фактора [26].

В организациях, работники которых получают лечебно-профилактическое питание, на каждый день составляются меню-раскладки, включающие продукты, предусмотренные рационами. Готовые блюда, приготовленные на основе рациона, и (или) витаминные препараты выдаются разово перед началом рабочего дня (смены) независимо от его продолжительности в объектах общественного питания. В лечебно-профилактическом питании также используют молоко или другие равноценные продукты. Молоко повышает общие функциональные способности организма и смягчает действие токсических веществ на печень, слизистые оболочки верхних дыхательных путей, улучшает белковый и минеральный обмен.

Лечебное питание (диетотерапия) — это применение с лечебной или профилактической целью специально составленных пищевых рационов и режимов питания для людей с острыми или хроническими заболеваниями.

Лечебное питание является важнейшим элементом комплексной терапии. Обычно его назначают в сочетании с другими видами терапии (фармакологические препараты, физиотерапевтические процедуры и т. д.).

Сочетание пищевых продуктов в рационе больного человека должно быть таким, чтобы оптимально обеспечивались все физиологические потребности его организма. Цель диетотерапии — воздействовать на патологический процесс, исключить продукты, вредно влияющие на ткани и органы, и всем этим улучшить общее состояние [11; 12].

Профилактическое значение диеты состоит в том, что она задерживает переход острых заболеваний в хронические. В современной диетологии система номерных диет по М. И. Певзнеру отошла на второй план, так как она рассчитана в основном на обобщенную модель болезни, а не на индивидуальные особенности больного человека, зачастую страдающего несколькими заболеваниями. В настоящее время в диетологии господствует принцип лечения не болезни, а пациента.

В Республике Беларусь принята система диет, которая включает пять вариантов стандартных диет [27].

1. *Базовый рацион — диета Б.* Близкий аналог номерной системы по М. И. Певзнеру — диета № 15. Показания: заболевания и состояния, не требующие специальных лечебных диет. Энергетическая ценность — 2170—2400 ккал.

2. *Рацион с механическим и химическим щажением — диета П.* Близкий аналог номерной системы по М. И. Певзнеру — диета № 5. Показания: заболевания органов пищеварения, требующие назначения диеты с механическим и химическим щажением, нарушения жевательного аппарата, период после операций на внутренних органах. Энергетическая ценность — 2170—2480 ккал.

3. *Рацион с повышенным содержанием белка — диета М (высокобелковая).* Близкие аналоги номерной системы по М. И. Певзнеру — диеты № 5, 7, 10. Показания: заболевания и состояния, требующие введения повышенного количества белка (нарушения всасывания, заболевания почек с нефротическим синдромом без нарушения азотовыделительной функции, сахарный диабет 1-го типа, сепсис и другие тяжелые бактериальные болезни, тяжелая анемия). Энергетическая ценность — 2080—2650 ккал.

4. *Рацион с пониженным содержанием белка — диета Н (низкобелковая).* Близкие аналоги номерной системы по М. И. Певзнеру — диеты № 5, 7. Показания: хронический гломерулонефрит с резко и умеренно выраженным нарушением азотовыделительной функции почек и выраженной и умеренно выраженной азотемией, цирроз печени с печеночной энцефалопатией. Энергетическая ценность — 2120—2650 ккал.

5. *Рацион с повышенным содержанием белка и повышенной калорийностью — диета Т (высокобелковая и высококалорийная).* Близкий аналог номерной системы по М. И. Певзнеру — диета № 11. Показания: туберкулез легких, ожоговая болезнь. Энергетическая ценность — 3000—3400 ккал.

Лечебное питание должно приносить максимальный эффект при минимальных ограничениях. Другими словами, исключать надо столько, сколько нужно, но не больше, чем нужно. Лечебное питание не должно ухудшать качество жизни больных людей, особенно при отсутствии данных доказательной медицины об обязательности тех или иных пищевых ограничений. Так, качество жизни пациента могут заметно ухудшить диета без обоснованных показаний к ее применению, «диета-запрещение» с длинным перечнем исключаемых продуктов, излишняя продолжительность рекомендуемых жестких пищевых ограничений [26].

Примером «борьбы» сверхстрогими диетами с мнимым или переоцениваемым ожирением является нервная анорексия. Другим примером является «психогенная пищевая непереносимость», когда пациент в соответствии с устаревшими рекомендациями о строгой диете при пищевой аллергии резко ограничивает свое питание, исключая продукты и блюда, не имеющие отношения к «запуску» аллергических реакций у данного больного. В результате у него возникают боязнь многих продуктов и психически обусловленные патологические реакции на них.

Диеты со значительными ограничениями по сравнению с нормами питания здорового человека должны применяться по возможности в течение короткого периода

и в основном при острых заболеваниях или резком обострении хронических болезней, например хронического панкреатита или хронического холецистита.

Состояние пациента, особенно в период обострения или разгара заболевания снижение аппетита, лихорадка, диспепсические расстройства и т. п., нередко сопровождается уменьшением фактического потребления пищи или отказом от ее приема, особенно при сопутствующих дисфункциях системы пищеварения, когда пациент не может не только нормально переварить, но и усвоить состав предложенного пищевого рациона питания. Поэтому лечебное питание должно быть организовано так, чтобы больной человек активно участвовал в выполнении диетических предписаний.

Создание доверительных отношений «врач — пациент» формирует у пациента согласие как осознанную мотивацию к выполнению диетических рекомендаций с пониманием их значимости и ограниченности. Принцип формирования высокой приверженности к назначенному диетотерапии исключительно важен при заболеваниях, требующих пожизненного выполнения тех или иных диетических рекомендаций: сахарном диабете, целиакии, подагре, хронической почечной недостаточности и т. д.

Следует отметить, что применение плацебо-диетологии иногда бывает оправданным, когда, например, больной человек соблюдает назначенную диету и одновременно пьет яблочный уксус или принимает заведомо бесполезные БАДы, которые субъективно помогают ему и не вредят здоровью. Тогда врач может не препятствовать их использованию, чтобы поддержать доверительные взаимоотношения с пациентом.

Таким образом, питание должно формироваться на основе ключевых принципов здорового питания, которое является ведущим критерием, обеспечивающим качество и полноценность жизни. Недостаточное информирование о принципах здорового питания, частые стрессовые ситуации, неудовлетворительное финансовое положение приводят к риску возникновения социально значимых алиментарно-зависимых заболеваний.

Литература

1. Каприн, А. Д. Медико-социальные аспекты формирования в России концепции здорового образа жизни / А. Д. Каприн, Л. М. Александрова, В. В. Старинский // Русский медицинский журнал. — 2017. — № 14. — С. 995—999.
2. Питание как фактор программирования здоровья (обзор литературы) / А. А. Вялкова, С. В. Плотникова, Л. С. Зыкова [и др.] // Лечащий врач. — 2021. — № 6 (24). — С. 37—40.
3. Проект Концепции государственной политики в области здорового питания населения Республики Беларусь на период до 2030 года (с дополнениями и изменениями) / З. В. Ловкис, Е. З. Ловкис, А. В. Мелещеня, И. М. Почицкая // Пищевая промышленность: наука и технологии. — 2023. — № 16 (2). — С. 8—14.
4. Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации / О. М. Драпкина, Н. С. Карамнова, А. В. Концевая [и др.]; Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — № 20 (5). — С. 29—52.
5. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. — Гродно : ГрГМУ, 2023. — Т. XIII. — 424 с.

6. Захарова, И. Н. Программирующее влияние питания на состояние здоровья ребенка / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Е. Н. Суркова // Вестник АГИУВ. — 2013. — № 2. — С. 31—36.
7. Популяционное здоровье детского населения, риски здоровью и санитарно-эпидемиологическое благополучие обучающихся: проблемы, пути решения и технологии деятельности / В. Р. Кучма, Л. М. Сухарева, И. К. Рапопорт [и др.] // Гигиена и санитария. — 2017. — № 96 (10). — С. 990—995.
8. Чекашова, А. М. Основы рационального питания детей дошкольного и школьного возраста (постановка проблемы) / А. М. Чекашова // Актуальные научные исследования в современном мире. — 2021. — № 78 (10—12). — С. 86—92.
9. Соловьева, Ю. В. Пути оптимизации питания современных школьников / Ю. В. Соловьева // Российский педиатрический журнал. — 2022. — № 25 (4). — С. 283—284.
10. Организация и качество школьного питания с учетом субъективной оценки школьников / Е. Г. Блинова, И. И. Новикова, Л. В. Демакова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2020. — № 5. — С. 1—12.
11. Валеология : учеб. пособие / Т. С. Борисова, М. М. Солтан, Ж. П. Лабодаева [и др.] ; под ред. Т. С. Борисовой. — 2-е изд., доп. — Минск : Выш. шк., 2021. — 384 с.
12. Нутрициология : учебник / Л. З. Тель, Е. Д. Даленов, А. А. Абдулдаева, И. Э. Коман. — М. : Литтерра, 2021. — 544 с.
13. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов : монография / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.]. — М. : ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России ; ООО «Силицея-Полиграф», 2021. — 174 с.
14. Ожирение как универсальный фактор риска серьезных заболеваний / Е. В. Степанова, И. Д. Лоранская, Л. Г. Ракитская, Л. Д. Мамедова // Эффективная фармакотерапия. — 2019. — Т. 15, № 18. — С. 68—77.
15. Аскаров, А. В. Пищевое поведение студентов-медиков в зависимости от типа личности / А. В. Аскаров, А. Р. Сайпашиева // Студенческий вестник. — 2021. — № 2-2 (130). — С. 42—50.
16. Особенности питания учащихся молодежи как фактор, влияющий на здоровье / Л. В. Подригalo, С. С. Ермаков, О. А. Ровная [и др.] // Человек. Спорт. Медицина. — 2019. — № 19 (4). — С. 103—110.
17. Сотникова, Н. В. Проблема нерационального питания студентов в сфере развития патологии желудочно-кишечного тракта / Н. В. Сотникова, А. А. Пелипенко // Международный журнал экспериментального образования. — 2015. — № 11. — С. 956—958.
18. Губанихина, Е. В. Правильное питание как фактор сохранения здоровья человека / Е. В. Губанихина // Молодой ученый. — 2017. — № 50. — С. 119—121.
19. Турениязова, Р. К. Рациональное питание — основной фактор здорового образа жизни / Р. К. Турениязова, Г. У. Утенова // Мировая наука. — № 6 (27). — 2019. — С. 470—472.
20. Романчук, Г. В. Правильное питание как залог здоровья. Культура питания населения Гродненской области / Г. В. Романчук // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, каф. общей гигиены и экологии ; гл. ред. И. А. Наумов. — Гродно, 2023. — Т. XIII. — С. 179—188.
21. Кильдиярова, Р. Р. Детская диетология : руководство / Р. Р. Кильдиярова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 267 с.
22. Алисултанов, М. С. Алиментарные заболевания, роль функциональных и специализированных продуктов питания в поддержании здоровья человека / М. С. Алисултанов, В. Г. Симонова // Международный студенческий научный вестник. — 2024. — № 3. — URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=21604> (дата обращения: 16.01.2024).

23. Коденцова, В. М. Обогащенные пищевые продукты для предотвращения множественной микронутриентной недостаточности у детей предшкольного возраста / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник // Трудный пациент. — 2021. — № 19 (1). — С. 36—43.
24. Тармаева, И. Ю. Лечебно-профилактическое питание : учеб. пособие для студентов мед. вузов / И. Ю. Тармаева, А. И. Белых. — Иркутск : ИГМУ, 2010. — 69 с.
25. Королев, А. А. Гигиена питания : руководство для врачей / А. А. Королев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 624 с.
26. Методика применения индивидуального лечебно-профилактического питания: учеб. пособие / В. Н. Сергеев, А. Б. Петухов, М. А. Еремушкин, [и др.]; Нац. мед. исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России. — М. : Библио-Глобус, 2019. — 52 с.
27. Замбржицкий, О. Н. Лечебное (диетическое) питание : учеб.-метод. пособие / О. Н. Замбржицкий. — Минск : БГМУ, 2016. — 107 с.

Контактная информация:

Милькаманович Владимир Константинович — к. м. н., доцент, профессор кафедры социальной работы и реабилитологии.

Белорусский государственный университет.
Ул. Кальварийская, 9, 220004, г. Минск.
Сл. тел. +375 17 259-30-61.

Конфликт интересов отсутствует.

Поступила 09.01.2025

Принята к печати 17.01.2025



Адрес редакционно-издательского сектора:
ул. Фабрициуса, 28, 220007, г. Минск
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48
E-mail: zdrav1924@gmail.com

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

Заведующая сектором Д. А. Черная
Редакторы: Е. М. Бильдок, С. А. Голдарь
Прием статей, информация, реклама Т. П. Вронская
Верстка Д. А. Черная

Подписано в печать 11.03.2025. Тираж 870 экз. Зак.197.
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.