

ISSN 2220-0967 (Print)
ISSN 2708-6011 (Online)

HEALTH
CARE

- INVENTION
- HEALTH
- INSPIRATIC

- RESEARCH
- INNOVATION
- TECHNOLOGY

- MEDICAL CARE
- SOLUTION
- IDEA

- INVENTORS
- CREATIVITY
- DISCOVERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Том (Vol.) 20, № 4, 2023



Уважаемые коллеги! Уважаемые авторы и читатели!

Представляем Вам завершающий 2023 год, четвертый номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Итоговый выпуск нашего издания, как всегда, содержит статьи по самой разнообразной актуальной тематике. В нем освещены результаты исследований по различным направлениям медицинской науки, практические наработки по выявлению, лечению и профилактике ряда заболеваний, угрожающих здоровью и жизни пациентов, представлены итоги проведенных медико-биологических экспериментов и т. д.

По уже сложившейся традиции наиболее широко и в этом номере представлен раздел «Клиническая медицина», что не удивительно, поскольку по отзывам наших читателей именно этот раздел вызывает большой интерес как у представителей медицинской науки, так и у специалистов практического здравоохранения. Уверены, что наши читатели и в этот раз с интересом познакомятся с публикациями, освещающими вопросы, касающиеся инфекционных болезней, эндокринологии, гематологии, иммунологии и других областей медицины.

Особо хочется отметить, что сравнительно новое направление исследований, связанных с пандемией COVID-19, интересует и наших авторов. Вот и в этом номере мы публикуем ряд работ, посвященных изучению различных аспектов коронавирусной инфекции COVID-19.

От имени редакционной коллегии хочу поздравить наших авторов и наших читателей с наступающим 2024 годом.

Приглашаем авторов к продолжению сотрудничества в новом году, ждем от вас интересных и актуальных статей. Вместе с вами мы сможем порадовать наших читателей и новыми темами, и современными подходами к поиску решения актуальных проблем, и интересными результатами исследований, а также оригинальной подачей материалов и их оформлением.

*Пусть наступающий год будет лучшим во всем.
Мира, благополучия и радости вашим семьям.*

С наступающим Новым годом!

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



Учредитель и издатель:

учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет»
ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель,
Республика Беларусь

«Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический журнал.
Основан в 2004 году
Выходит 4 раза в год

Журнал включен в международные
базы: РИНЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's Periodicals
Directory, WorldCat, Dimensions, CNKI,
BASE, RUSMED, CABI

Входит в Перечень научных изданий
Республики Беларусь для опубликования
результатов диссертационных исследований
(приказ ВАК РБ от 01.04.2014 № 94)

Свидетельство о государственной
регистрации средств массовой
информации № 1241 от 08.02.2010,
выданное Министерством информации
Республики Беларусь;
ЛП № 02330/441 от 04.12.2013

Форма отправки статей и правила для авторов размещены на сайте:

<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

ул. Ланге, 5, 246000, г. Гомель,
Республика Беларусь
тел.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Щербина
Редакторы: Т.А. Соколова, С.Н. Стаховцова
Корректор Т.Ф. Рулинская
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Переводчик А.С. Семак
Web-сайт Н.В. Веремеенко

Подписка:

Беларусь (РУП «Белпочта»)

00550 — для индивидуальных подписчиков
005502 — для организаций

Российская Федерация

ООО «Прессинформ»
подписной индекс — 00550
электронный каталог высылается по запросу
e-mail: podpiska@cp.spb.ru

ООО «Екатеринбург-ОПТ»

(филиал ГК «Урал-Пресс»)
подписной индекс — 012744
подписку можно оформить через
интернет-магазин www.ural-press.ru

Цена свободная

Архив журнала доступен на сайтах:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Проблемы здоровья и экологии, 2023

ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 20, № 4, 2023

(октябрь – декабрь)
Сквозной номер выпуска — 78

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, академик РАЕН,
ректор Гомельского государственного медицинского университета
(Гомель, Беларусь)

Заместитель главного редактора:

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой
общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКиП
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Почетный научный редактор:

Лызики Анатолий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры
хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Ответственный научный редактор:

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Ответственный секретарь:

Галиновская Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, декан факультета
повышения квалификации и переподготовки Гомельского государственного
медицинского университета (Гомель, Беларусь)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баранов Олег Юрьевич, д.б.н., доцент, член-корр. НАН Беларуси, академик-секретарь Отделения
биологических наук, член Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии Гомельского
государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Варью Имре, MD, PhD, MPH, CHES, специалист по коммуникациям в области общественного здравоохранения
Белорусского государственного центра пульмонологии и фтизиатрии (Будапешт, Венгрия)

Волотовский Алексей Игоревич, д.м.н., проф., профессор кафедры травматологии и ортопедии
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Гаин Юрий Михайлович, д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)

Гуревич Геннадий Львович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, директор Республиканского
научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Минск, Беларусь)

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Российского национального исследовательского университета им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

Калинин Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой протопедики внутренних бо-
лезней Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Камышиников Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной
диагностики института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского
государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Карпов Игорь Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, заведующий кафедрой
инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Кира Евгений Федорович, д.м.н., профессор, академик РАЕН, главный специалист по направлению
«Акушерство и гинекология» АО «Группа Компаний «МЕДСИ» (Москва, Россия)

Климкович Наталья Николаевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской онкологии, гемато-
логии и иммунологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующий лабораторией онкопатологии центральной
нервной системы с группой онкопатологии головы и шеи Республиканского научно-практического центра
онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова (Минск, Беларусь)

Коновец Александр Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пенитенциарной медицины
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова
(Москва, Россия)

Кумагаи Ацуси, MD, PhD, руководитель медицинской группы Отделения радиационной неотложной меди-
цины Центра передовой радиационной неотложной медицины Национальных институтов квантовой и
радиологической науки и технологий (Чиба, Япония)

Лызики Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, сосудистый хирург-консультант Брэдфордского
королевского госпиталя (Брэдфорд, Великобритания)

Мельник Виктор Александрович, д.б.н., профессор, член-корр. РАЕН, проректор по учебной работе
Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фарма-
кологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе Респуб-
ликанского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Беларусь)

Мишин Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (Москва,
Россия)

Рожейко Людмила Федоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Ниткин Дмитрий Михайлович, д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии и нефрологии ин-
ститута повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государ-
ственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

Новиков Василий Семенович, д.м.н., профессор, вице-президент РАЕН (Москва, Россия)
Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Одинаева Нуриисо Джумаевна, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области (Москва, Россия)
Питкевич Эдуард Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры теории и методики физической культуры и спортивной медицины Витебского государственного университета им. П. М. Машерова (Витебск, Беларусь)
Пыко Андрей Александрович, PhD, профессор, научный сотрудник Института медицины окружающей среды Каролинского Института, менеджер научных проектов Центра трудовой и экологической медицины Института медицины окружающей среды Каролинского Института (Стокгольм, Швеция)
Саливончик Димитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Симченко Наталия Иосифовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры естествознания Могилевского государственного университета (Могилев, Беларусь)
Смычек Василий Борисович, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра медицинской экспертизы и реабилитации (Юхновка, Беларусь)
Сорока Николай Федорович, д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Стожаров Александр Николаевич, д.б.н., профессор, профессор кафедры радиационной медицины и экологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Строцкий Александр Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Тапальский Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, директор Института физиологии НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Усс Анатолий Леонидович, д.м.н., профессор, руководитель Республиканского центра гематологии и пересадки костного мозга, заместитель директора по гематологии Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)
Франко Оскар, MD, PhD, FESC, FFPN, директор Института социальной и профилактической медицины, профессор кафедры эпидемиологии и общественного здравоохранения Бернского университета (Берн, Швейцария)
Чернякова Юлия Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)
Шалькевич Леонид Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской неврологии института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Шепелькевич Алла Петровна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Щерба Алексей Евгеньевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по хирургической работе Минского научно-практического центра хирургии, трансплантологии и гематологии (Минск, Беларусь)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Белов Юрий Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института кардио-аортальной хирургии Российского научного центра хирургии им. академика Б. В. Петровского (Москва, Россия)
Беляков Николай Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)
Брико Николай Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Вольф Сергей Борисович, д.м.н., профессор, проректор по научной работе Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Воробей Александр Владимирович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Гелпе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н. Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Герасименко Михаил Александрович, д.м.н., профессор, директор Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии (Минск, Беларусь)
Жаворонек Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Жук Игорь Георгиевич, д.м.н., профессор, ректор Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Комодо Николо, MD, PhD, профессор, президент Флорентийской медицинской ассоциации, директор Департамента здравоохранения Флорентийского государственного университета (Флоренция, Италия)
Кроткова Елена Николаевна, к.м.н., доцент, первый заместитель министра здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
Куденьчук Николай Николаевич, начальник Главного управления по здравоохранению Гомельского областного исполнительного комитета (Гомель, Беларусь)
Лазаренко Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор Курского государственного медицинского университета (Курск, Россия)
Митрохин Олег Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей гигиены Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Осочук Сергей Стефанович, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательской лабораторией Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Пиневиц Дмитрий Леонидович, министр здравоохранения Республики Беларусь (Минск, Беларусь)
Припутневич Татьяна Валерьевна, д.м.н., доцент, член-корр. РАН, директор Института микробиологии, антимикробной терапии и эпидемиологии Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова (Москва, Россия)
Решетников Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова (Москва, Россия)
Рожко Александр Валентинович, д.м.н., профессор, член-корр. РАЕН, директор Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (Гомель, Беларусь)
Рубникович Сергей Петрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, ректор Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Рузанов Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Сайганов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Снежицкий Виктор Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Такамура Нобору, MD, PhD, координатор международных программ сотрудничества Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)
Третьяк Станислав Иванович, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Улумбекова Гузель Эрнстовна, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству, руководитель Высшей школы организации и управления здравоохранением (Москва, Россия)
Чешик Игорь Анатольевич, к.м.н., доцент, директор Института радиобиологии НАН Беларуси, (Гомель, Беларусь)
Чижик Сергей Антонович, д.т.н., профессор, академик НАН Беларуси, Первый заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Чуканов Алексей Николаевич, к.м.н., доцент, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Щастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Ямасита Суничи, M.D., Ph.D, специалист в области радиобиологии и радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и защиты, генеральный директор Национального института квантовых и радиологических наук и технологий (Чiba), вице-президент Медицинского университета Фукусимы, почетный профессор Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of Belarus



HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii
Scientific and practical journal

Vol. 20, No 4, 2023

(October – December)
Continuous issue — 78

EDITOR-IN-CHIEF:

Igor O. Stoma, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Rector of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Deputy Editor-in-Chief:

Tamara M. Sharshakova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with a course of the Faculty of Professional Development and Retraining of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Honorary Scientific Editor:

Anatolij N. Lyzikov, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases №1 with a course of Cardiovascular Surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Scientific Editor-in-Chief:

Evgeniy V. Voropaev, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Executive Secretary:

Natalia V. Halinouskaya, D.Sc (Medicine), Professor, Dean of the Faculty of Professional Development and Retraining of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

EDITORIAL BOARD

Oleg Yu. Baranov, D. Sc (Biology), Associate Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Academic Secretary of the Department of Biological Sciences, Member of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)

Vasilij N. Beliakovskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Oncology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Imre Varju, MD (General Medicine), PhD (Molecular Medicine), MPH (Health Communication), CHES, Expert in Public Healthcare Commination (Budapest, Hungary)

Aleksey I. Volotovskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Yuri M. Gain, D.Sc (Medicine), Professor, (Minsk, Belarus)

Gennady L. Gurevich, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Director of the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (Minsk, Belarus)

Julia E. Dobrokhotova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Andrey L. Kalinin, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Vladimir S. Kamyshnikov, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Igor A. Karpov, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Infectious Diseases of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Evgeniy F. Kira, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of AO GK MEDSI (Moscow, Russia)

Natalia N. Klimkovich, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Child Oncology, Hematology and Immunology of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Zhanna V. Koliadich, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Oncopathology of Central Nervous System with the Group of Head and Neck Oncopathology of N.N. Aleksandrov National Cancer Center of Belarus (Minsk, Belarus)

Aleksandr S. Kononets, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Penitentiary Medicine of Yevdokimov A. I. Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Atsushi Kumagai, MD, PhD, Head of the Medical Group of the Department of Radiation Emergency Medicine, Center of Advanced Radiation Medicine, National Institutes of Quantum and Radiological Science and Technology (Chiba, Japan)

Aleksey A. Lyzikov, D.Sc. (Medicine), Professor, Consultant at Bradford Royal Hospital (Bradford, Great Britain)

Victor A. Melnik, D.Sc (Biology), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Natural Sciences, Vice-Rector for Academic Affairs of Gomel State Medical University, (Gomel, Belarus)

Elena I. Mikhailova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)

Victor M. Mitsura, D.Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director for Scientific Work of Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Belarus)

Vladimir Yu. Mishin, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Phthisiology and Pulmonology of Yevdokimov A. I. Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Ludmila F. Mozheiko, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)

Dmitriy M. Nitkin, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Urology and Nephrology of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

Founder and publisher

educational institution
«Gomel State Medical University»
5 Lange Street, 246000, Gomel,
Republic of Belarus

«Health and Ecology Issues»

is a quarterly scientific and practical journal
Founded in 2004

The journal is indexed in the
international databases: RSCI, Google
Scholar, ROAD, Research4life, Ulrich's
Periodicals Directory, WorldCat,
Dimensions, CNKI, BASE, RUSMED,
CABI

The journal is included in the List of
Journals for Publication of the Results
of Dissertation Research in the Republic
of Belarus (Order of the Higher Attestation
Commission of the Republic of Belarus dated
01.04.2014 No.94)

Certificate on state registration of mass
media No.1241 dated 08.02.2010,
issued by the Ministry of Information
of the Republic of Belarus; PL
No.02330/441 dated 04.12.2013

Article submission format and
guidelines for authors
can be found on the web-site
<https://journal.gsmu.by>

Editorial office address:

5 Lange Street, 246000, Gomel,
Republic of Belarus
Tel.: +375 232 35-97-08;
+375 232 35-97-55;
E-mail: journal@gsmu.by

Coordinator E.V. Garelskaya
Secretary V.P. Shcherbina
Editors T.A. Sokolova, S.N. Stakhovtsova
Proofreader T.F. Rulinskaia
Layout, design Zh.I. Tsyrykova
Translation A.S. Semak
Web-site N.V. Veremeyenko

Subscription:

Belarus (RUE «Belpochta»)

00550 — for individual subscribers

005502 — for organizations

Russian Federation

LLC «Pressinform»

subscription index — **00550**

electronic catalogue is sent upon request,
email: podpiska@crp.spb.ru

LLC «Yekaterinburg-OPT» (branch of the

Ural-Press Group of Companies)

subscription index — **012744**

subscription may be made through
the online-store www.ural-press.ru

Free price

Vasily S. Novikov, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-President of the Russian Academy of Natural Sciences (Moscow, Russia)
Irina A. Novikova, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Nuriniso J. Odinaeva, D.Sc (Medicine), Professor, Director of Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Health of the Moscow Region (Moscow, Russia)
Eduard S. Pitkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Theory and Methodology of Physical Education and Sports Medicine of Vitebsk State University named after P.M. Masherov (Vitebsk, Belarus)
Andrey A. Pyko, PhD, Professor, Researcher at the Karolinska Institute of Environmental Medicine, Scientific Project Manager of the Center for Occupational and Environmental Medicine, Karolinska Institute of Environmental Medicine (Stockholm, Sweden)
Dimitriy P. Salivonchik, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases № 3 with Course of Radiodiagnostics and Actinotherapy of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Natalia I. Simchenko, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Natural Sciences of Mogilev State A. Kuleshov University (Mogilev, Belarus)
Vasily B. Smychok, D.Sc (Medicine), Professor, Director of National Science and Practice Center of Medical Assessment and Rehabilitation (Uhnovka, Belarus)
Nikolay F. Soroka, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the 2nd Department of Internal Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander N. Stojarov, D.Sc (Biology), Professor, Professor of the Department of Radiation Medicine and Ecology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aleksander V. Strotsky, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Urology of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry V. Tapalski, D.Sc. (Medicine), Professor, Director at the Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Anatoly L. Uss, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Republican Hematology and Bone Marrow Transplantation Center, Deputy Director for Hematology of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)
Oscar Franko, MD, PhD, FESC, FFPH, Director of the Institute of Social and Preventive Medicine, Professor of the Department of Epidemiology and Public Healthcare in the University of Bern (Bern, Switzerland)
Yulia M. Chernyakova, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Field Surgery of Gomel State Medical University (Gomel, Belarus)
Leavid V. Shalkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pediatric Neurology of Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Alla P. Shepelkevich, D.Sc (Medicine), Professor, Professor of the Endocrinology Department of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Aliaksei E. Shcherba, Aliaksei E. Shcherba, D.Sc (Medicine), Professor, Deputy Director for Surgery of Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (Minsk, Belarus)

EDITORIAL COUNCIL

Yury V. Belov, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cardio-Aortic Surgery of Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)
Nikolay A. Beliakov, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Northwest Regional AIDS Prevention and Control Centre of Saint-Petersburg Pasteur Institute, Head of the Department of Socially Significant Infections and Phthisiopulmonology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)
Nikolay I. Briko, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of F.F. Erisman Institute of Public Health and Health Management, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Sergei B. Volf, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Scientific Work of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Aleksandr V. Vorobei, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Natalia A. Gepp, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of N.V. Filatov Clinical Institute of Childhood Healthcare of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Mikhail A. Gerasimenko, D.Sc (Medicine), Professor, Director of Republican Scientific and Practical Center of Traumatology and Orthopedics (Minsk, Belarus)
Sergei V. Zhavoronok, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases of Belarus State Medical University (Minsk, Belarus)
Igor G. Zhuk, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Niccolo Comodo, MD, PhD, Professor, President of the Florence Medical Association, Director of the Department of Healthcare at Florence State University (Florence, Italy)
Elena N. Krotkova, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, First Deputy Minister of Health of the Republic of Belarus (Minsk, Belarus)
Nikolai N. Kudenchuk, Head of the Main Department of Health of Gomel Regional Executive Committee (Gomel, Belarus)
Viktor A. Lazarenko, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Kursk State Medical University (Kursk, Russia)
Oleg V. Mitrokhin, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Common Hygiene of F.F. Erisman Institute of Public Health and Health Management at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Sergei S. Osouchuk, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Research Laboratory of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Dmitry L. Pinevich, Minister of Health of the Republic of Belarus (Minsk, Belarus)
Tatiana V. Priputnevich, D.Sc (Medicine), Associate Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Microbiology, Clinical Pharmacology and Epidemiology of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)
Vladimir A. Reshetnikov, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care at F.F. Erisman Institute of Public Health and Health Management at I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)
Aleksander V. Rozhko, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding member of Russian Academy of Natural Sciences, Director Republican Research Center of Radiation Medicine and Human Ecology (Gomel, Belarus)
Sergei P. Rubnikovich, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry Yu. Ruzanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Sergey A. Saiganov, D.Sc (Medicine), Professor, Rector of Mechnikov North-West State Medical University (Saint-Petersburg, Russia)
Victor A. Snezhitskiy, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Professor of the Department of Internal Medicine I at Grodno State Medical University (Grodno, Belarus)
Noboru Takamura, MD, PhD, Coordinator of International Cooperation Programs at Nagasaki University (Nagasaki, Japan)
Stanislav I. Tretyak, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Surgical Diseases №2 at Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Guzel E. Ulumbekova, D.Sc (Medicine), Professor, Chair of the Board of the Association of Medical Societies for Quality, Head of the High School of Healthcare Organization and Management (Moscow, Russia)
Igor A. Cheshik, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Director of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, (Gomel, Belarus)
Sergey A. Chizhik, D.Sc. (Technology), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, First Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Aleksei N. Chukanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Anatoliy T. Shchastniy, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery with a course of the Faculty of Advanced Training and Staff Retraining (FAT&SR) at Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Shunichi Yamashita, MD, PhD, Specialist in Radiobiology and Radiation Epidemiology, Radiation Medicine and Protection, General Manager of the National Institute of Quantum and Radiological Sciences and Technologies (Chiba), Vice President of Fukushima Medical University, Professor Emeritus of Nagasaki University and (Japan)

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Т. Д. Матвеевкова, И. В. Назаренко, А. М. Юрковский, М. Н. Стародубцева
Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов.....7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Ю. И. Ярец
Уровни интерлейкинов-1 β , -2, -6, -8 в крови пациентов с локальными ранами на различных стадиях инфекционного процесса18

Я. Л. Навменова, Е. С. Махлина, Д. И. Гавриленко, М. Н. Бортновская, И. Н. Демьяненко
Саркопения: особенности проявления у пациентов с сахарным диабетом26

О. А. Зайцева, Л. С. Сергейчик
Сравнительный анализ структуры врожденных пороков развития у новорожденных35

А. В. Кузьменко, В. Н. Жданович
Усовершенствованный метод гемостаза для средней прямокишечной артерии45

О. Н. Ганусевич, Т. Н. Нестерович, И. В. Федоркевич, С. Л. Ачинович, Д. М. Лось, И. В. Концевенко
Локорегионарные рецидивы рака молочной железы после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций51

М. Л. Доценко, Е. Г. Фомина, И. Я. Гуцалюк, Е. Е. Григорьева
Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов56

А. А. Лызигов, Е. Л. Артюшков, Е. Ю. Дорошко, М. Л. Каплан
Клиническая характеристика и оценка частоты осложнений после оперативного лечения пациентов со свободными и ущемленными грыжами с применением синтетических имплантатов63

Е. Г. Малаева
Патология почек при циррозе печени70

Д. П. Саливончик, Т. А. Курман
Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-1978

Ж. В. Зубкова
Тромбоцит-ассоциированный нетоз в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке87

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

И. А. Челнокова, А. Н. Шклярова, Н. И. Егоренков, М. Н. Стародубцева
Механические и структурные свойства лимфоцитов крысы и человека после воздействия рентгеновского излучения на цельную кровь *in vitro*94

Э. В. Дашкевич, О. Н. Бондарук, Н. А. Федуро, В. И. Асаевич, И. В. Курлович, Р. Н. Демидова, С. Н. Рябцева
Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы.....102

В. В. Давыдов, Т. В. Зновец, С. И. Марчук, А. С. Бабенко, Е. Л. Гасич, С. В. Жаворонок
Вирусный гепатит E у беременных женщин в Беларуси: клинические примеры и молекулярно-генетическая характеристика вируса112

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

В. А. Шаройко, И. О. Стома, А. А. Ковалев, О. А. Ярмоленко
Анализ эффективности вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе лечения123

Л. И. Данилова, В. А. Рожко, И. В. Веялкин, С. Н. Никонович, Т. М. Шаршакова
Роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь129

Н. В. Гапанович-Кайдалов, Т. М. Шаршакова
Особенности профессиональных ценностных ориентаций студентов медицинского университета138

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н. Г. Кадочкина, А. П. Саливончик, В. М. Мицура, А. В. Проневич
Иерсиниоз, протекающий по типу лихорадки неясного генеза144

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

А. В. Воропаева, Н. И. Шевченко
Определение первичной резистентности *Helicobacter pylori* к левофлоксацину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени.....149

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- Tatiana D. Matveyenkava, Irina V. Nazarenko, Alexei M. Yurkovskiy, Maria N. Starodubtseva**
Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts7

CLINICAL MEDICINE

- Yuliya I. Yarets**
Levels of interleukins-1 β , -2, -6, -8 in the blood of patients with local wounds at various stages of the infectious process 18
- Yana L. Naumenava, Alena S. Makhlina, Dzmityr I. Haurlyenka, Maryia N. Bartnovskaya, Ilona N. Demyanenko**
Sarcopenia: features of manifestation in patients with diabetes mellitus27
- Olga A. Zaitseva, Lilia S. Sergeychik**
Comparative analysis of the structure of congenital malformations in newborns 36
- Alexander V. Kuzmenko, Vitaly N. Zhdanovich**
Improved method of hemostasis for the middle rectal artery45
- Olga N. Ganusevich, Tatyana N. Nesterovich, Ihar V. Fedarkevich, Siarhei L. Achinovich, Dmitry M. Los', Iryna V. Kontsevenko**
Locoregional recurrences of breast cancer after reconstructive plastic and organ-preserving surgery52
- Marina L. Dotsenko, Elena G. Fomina, Ihar Ya. Hutsaliuk, Elena E. Grigorieva**
Immunological features of acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients57
- Aleksey A. Lyzikov, Evgeniy L. Artyushkov, Yauheni Y. Doroshko, Mark L. Kaplan**
Clinical characteristics and assessment of the frequency of complications after surgical treatment of patients with free and strangulated hernias using synthetic implants.....63
- Ekaterina G. Malaeva**
Kidney pathology in liver cirrhosis70
- Dimitry P. Salivonchyk, Tatyana A. Kurman**
Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection79
- Zhanna V. Zubkova**
Platelet-associated NETosis in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus87

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- Irina A. Chelnokova, Nastassia M. Shkliarava, Nikolay I. Yegorenkov, Maria N. Starodubtseva**
Mechanical and structural properties of rat and human lymphocytes after the exposure of the whole blood to X-rays *in vitro*94
- Eleonora V. Dashkevich, Olga N. Bondaruk, Nadzeya A. Fiadura, Vadim I. Asaevich, Ivan V. Kurlovich, Roza N. Demidova, Svetlana N. Ryabtseva**
Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma 103
- Vladimir V. Davydov, Tatyana V. Znovets, Svetlana I. Marchuk, Andrey S. Babenko, Elena L. Gasich, Sergey V. Zhavoronok**
Viral hepatitis E in pregnant women in Belarus: clinical examples and molecular genetic characterization of the virus 113

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- Victoria A. Sharoiko, Igor O. Stoma, Alexey A. Kovalev, Volha A. Yarmolenko**
Analysis of the effectiveness of COVID-19 coronavirus vaccination in patients with chronic heart failure at the outpatient stage of treatment 124
- Larisa I. Danilova, Valentin A. Rozhko, Ilya V. Veyalkin, Siarhey N. Nikanovich, Tamara M. Sharshakova**
The role of medical and organizational measures in improving the quality of early detection and clinical examination of autoimmune thyroiditis among the population of the Republic of Belarus 130
- Nikolai V. Gapanovich-Kaidalov, Tamara M. Sharshakova**
Features of medical university students' professional value orientations 138

CLINICAL CASES

- Natalia G. Kadochkina, Andrei P. Salivontchik, Victor M. Mitsura, Anna V. Pronevich**
Yersiniosis with fever of unclear genesis..... 144

NEW TECHNOLOGIES

- Alla V. Voropaeva, Natalia I. Shevchenko**
Determination of *Helicobacter pylori* primary resistance to levofloxacin in gastric mucosal biopsy samples using real-time polymerase chain reaction 149

УДК 576.385:612.79.015]-046.55

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов

Т. Д. Матвеевкова¹, И. В. Назаренко², А. М. Юрковский², М. Н. Стародубцева^{1,2}

¹Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Настоящий обзор посвящен анализу литературы, содержащей экспериментальные и клинические данные о радиационно-индуцированных изменениях соединительной ткани и ее клеточного компонента, для создания общей картины ведущих механизмов развития радиационного фиброза.

В обзоре были проанализированы публикации за временной промежуток 1995–2022 гг., представленные в трех академических базах данных: Scopus, PubMed и Web of Science. В процессе поиска использовались различные комбинации логических операторов (or, and, not) для объединения ключевых слов поиска (ионизирующее излучение, соединительная ткань, фибробласты), чтобы найти соответствующие исследования в академических базах данных.

Развитие радиационного фиброза определяется радиационно-индуцированными изменениями свойств и функций фибробластов. В статье обсуждены основные биологические эффекты облучения фибробластических клеток рентгеновским, гамма- и альфа-излучениями, представлены механизмы радиационно-индуцированной дифференцировки в системе фибробласт/миофибробласт, а также отмечена роль в данном процессе микроокружения соединительной ткани и ассоциированного с митохондриями окислительного стресса. Представленные в обзоре основные экспериментально установленные эффекты и общая схема механизмов нелетального действия ионизирующего излучения на фибробласты способствуют лучшему пониманию механизмов развития радиационно-индуцированного фиброза.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, соединительная ткань, фибробласты

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнялась в рамках Государственной программы научных исследований «Природные ресурсы и окружающая среда» (3.01, 2021–2025 гг.).

Для цитирования: Матвеевкова ТД, Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Стародубцева МН. Радиационно-индуцированные изменения свойств и функций фибробластов. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts

Tatiana D. Matveyenkava¹, Irina V. Nazarenko², Alexei M. Yurkovskiy²,
Maria N. Starodubtseva^{1,2}

¹Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

This review is devoted to the analysis of the literature containing experimental and clinical data on radiation-induced changes in connective tissue and its cellular component to create an overall picture of the leading mechanisms of radiation fibrosis development.

The review analyzed publications for the period 1995–2022, presented in three academic databases: Scopus, PubMed and Web of Science. In the search process, various combinations of logical operators (or, and, not) were used to combine search keywords (ionizing radiation, connective tissue, fibroblasts) to find relevant studies in academic databases. The development of radiation fibrosis is determined by radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts. The article discusses the main biological effects of irradiation of fibroblastic cells with X-ray, gamma and alpha radiation, presents the mechanisms of radiation-induced differentiation in the fibroblast/myofibroblast system, and also notes the role of connective tissue microenvironment and oxidative stress associated with mitochondria in this process. The main experimentally established effects presented in the review and the general scheme of the mechanisms of non-lethal action of ionizing radiation on fibroblasts contribute to a better understanding of the mechanisms of radiation-induced fibrosis development.

Keywords: ionizing radiation, connective tissue, fibroblasts

© Т. Д. Матвеевкова, И. В. Назаренко, А. М. Юрковский, М. Н. Стародубцева, 2023

Author contributions. All the authors contributed substantially to the research and analysis and to the preparation of the article, and they read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the State Scientific Research Program “Natural Resources and Environment” (3.01, 2021–2025).

For citation: Matveyenkova TD, Nazarenko IV, Yurkovskiy AM, Starodubtseva MN. Radiation-induced changes in the properties and functions of fibroblasts. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-01>

Введение

Воздействие ионизирующего излучения на соединительную ткань характеризуется многофакторным процессом, одним из проявлений которого является радиационный фиброз [1, 2]. Например, радиационно-индуцированное повреждение легких приводит к легочному фиброзу у 20 % пациентов, получающих торакальную лучевую терапию. Радиационный фиброз представляет собой прогрессирующее фиброзно-склерозирующее поражение тканей с различной клинической симптоматикой в области облучения. Обычно это позднее осложнение лучевой терапии, которое может возникать через недели или даже годы после лечения. Заболевание может поражать опорно-двигательный аппарат, мягкие ткани, нервную ткань и сердечно-легочную систему [3].

Фibroblasts являются наиболее изученными клетками соединительной ткани при исследовании радиационного фиброза. Важными звеньями в процессе развития радиационного фиброза являются активация воспаления, переход фибробластов в хронически активированное состояние и их дифференцировка в миофибробласты. Активированные фибробласты и миофибробласты активируют TGF- β клеточный сигнальный путь и производство активных форм кислорода (АФК), что в конечном итоге ведет к накоплению аномально высоких концентраций белка внеклеточного матрикса [4]. Миофибробласты также могут возникать из других типов клеток в процессе дифференцировки или в результате эпителиально- / эндотелиально-мезенхимального перехода. В норме миофибробласты играют важную роль в заживлении ран после травмы. После восстановления внеклеточного матрикса миофибробласты подвергаются апоптозу. Однако раны, которые не заживают должным образом, содержат миофибробласты, образующие келоидный или гипертрофический рубец. Эти миофибробласты не подвергаются апоптозу после заживления и продолжают повреждать ткани и органы, продуцируя избыточное количество белков внеклеточного матрикса. Постоянный характер активированного состояния миофибробластов поддерживается за счет цикла положительной обратной связи по-

средством аутокринной и паракринной передачи сигналов и притока воспалительных клеток [5]. Облучение рыхлой и плотной соединительной ткани индуцирует гибель, активацию или старение фибробластов, что ведет к долгосрочным побочным эффектам, включая воспаление, фиброз и хроническую тканевую дисфункцию [6].

В обзоре приводится анализ доступных на современный момент данных о радиационно-индуцированных механизмах изменения свойств и функций фибробластов при их облучении ионизирующим излучением, приводящим к изменениям соединительной ткани, включая радиационный фиброз.

Основные стадии реакции соединительной ткани на ионизирующее излучение

Можно выделить несколько характерных стадий развития реакции соединительной ткани на облучение, проявление которых зависит от ряда факторов, таких как тип излучения, доза, мощность дозы и т. д. Дистрофические изменения плотной соединительной ткани, возникающие под действием ионизирующего излучения, последовательно проходят стадию реактивных изменений, стадию потенциально обратимых изменений, стадию необратимых изменений. Ранние радиационно-индуцированные эффекты основаны на снижении пролиферативной активности клеток и сопровождаются воспалительными реакциями. Клеточная радиочувствительность как *in vitro*, так и в тканях снижается по мере увеличения дифференцировки. Следовательно, радиационное облучение преимущественно оказывает влияние на популяцию стволовых клеток тканей, в то время как амплифицирующие клетки и постмитотические клетки обычно остаются незатронутыми. Таким образом, продолжительность ранних радиационно-индуцированных эффектов во времени в значительной степени не зависит от дозы облучения и определяется общим временем обновления клеток, т. е. временем, в течение которого все клетки физиологически обновляются один раз за счет пролиферации стволовых клеток. Возможно полное восстановление тканей благодаря пролиферации выживших клеток в облученных зонах или миграции стволовых клеток

из необлученных зон. Однако с увеличением поглощенной дозы выживает меньшее количество стволовых клеток, и полное восстановление количества клеток и структуры тканей занимает больше времени [7]. Поздние изменения характеризуются фиброатрофическими изменениями. Патогенетические пути развития хронических побочных эффектов более сложны, чем для ранних реакций. Радиационное воздействие на митотические фибробласты запускает их раннюю дифференцировку в постмитотические фиброциты. Следствием этого является существенное увеличение синтеза и отложения коллагенов, что является основой для развития фиброза тканей [2]. Каждой из стадий этого радиационно-индуцированного процесса соответствует свой набор параметров, характеризующий структуру и функциональную активность ткани и ее элементов. Например, при локальном облучении конечности крысы рентгеновским излучением в диапазоне доз до 20 Гр с увеличением дозы имеет место снижение уровня экспрессии фибробластами коллагена IV типа в соединительной ткани (что может быть связано с функциональным истощением и/или гибелью клеток фибробластического дифферона [8]), уменьшение площади клеточных элементов в ткани и изменение формы ядер клеток фибробластического дифферона от преимущественно вытянутых, местами гиперхромных, местами везикулярных (в необлученных тканях), до вытянутых гиперхромных, местами изогнутых и укороченных (при дозе 10 Гр), укороченных, гиперхромных, местами изогнутых и полиморфных (при дозе 20 Гр). Радиационно-индуцированные изменения в структуре и функциях клеток соединительной ткани, обнаруживаемые иммуногистохимическими и гистологическими методами, подтверждаются данными сонографии ткани. Изменения, имеющие место при дозе 10 Гр, аналогичны тем, которые характерны при дистрофических изменениях на стадии реактивных изменений соединительной ткани, а при дозе 20 Гр — аналогичны наблюдаемым на стадии потенциально обратимых изменений [9, 10].

Радиационно-индуцированные ответы фибробластов при действии различных видов ионизирующего излучения

Ионизирующее излучение, в том числе и излучение, используемое для целей лучевой диагностики и лучевой терапии, разделяют на коротковолновые электромагнитные волны (рентгеновское и гамма-излучения) и потоки частиц (потоки альфа-, бета-частиц, нейтронов, протонов и др.). Подробный обзор выявленных эффектов разных видов ионизирующих излучений на фибробласты представлен в таблице 1 [11–36].

На сегодняшний момент наиболее изученными являются эффекты, вызванные коротковолновыми электромагнитными волнами. Гамма- и рентгеновское излучения вызывают ионизацию вещества посредством фотоэффекта и эффекта Комптона. В зависимости от дозы, мощности и линейной передачи энергии (ЛПЭ) излучения коротковолновое электромагнитное излучение может вызывать разнонаправленные эффекты в клетках. При дозах до 1 Гр коротковолновые электромагнитные волны могут вызывать изменение метаболизма клеток, изменение состава и количества экспрессируемых белков, активировать репарационные процессы в ткани. Вместе с тем, наблюдается также ассоциированные с НАДФН-зависимыми оксидазами повреждения клетки в области низких доз и связанный с ними «эффект свидетеля» для необлученных клеток. В более высоких дозах наблюдается выраженное повреждение молекулы ДНК (кластерное повреждение ДНК, двухцепочечное повреждение ДНК), митохондриально локализованный окислительный стресс и повышение производства АФК, снижение пролиферативного потенциала клеток, дифференцировка в миофибробласты, изменение синтеза коллагенов, уровня аутофагии, появление гигантоядерных клеток и др. Действие потоков частиц на ткани зависит от ЛПЭ. Ионизирующие излучения с высокой ЛПЭ широко используются в лучевой терапии. Хорошо известно, что излучение с высокой ЛПЭ приводит к более низкой выживаемости клеток, чем излучение с более малой ЛПЭ при одной и той же дозе поглощения. Для потоков альфа-частиц обнаружены крупноочаговые кластерные повреждения ДНК в ядре облученных фибробластов, причем данные повреждения репарируются намного медленнее, чем полученные от других видов излучения. Ключевыми участниками данных процессов в клетке являются АФК, производимые клетками в больших количествах после облучения, что инициирует как гибель клеток, так и нарушение процессов репарации. Для потоков бета-частиц, нейтронного и протонного излучения имеется немного опубликованных работ по изучению их действия на фибробласты. Исследователи проявляют большую озабоченность возможными кумулятивными эффектами облучения низкими дозами нейтронного излучения в течение продолжительных периодов времени в условиях космических полетов. Несмотря на существующие данные о влиянии данного типа излучения, полученного на ускорителях частиц, энергия и продолжительность воздействия техно- и космогенного излучения может значительно различаться. Выявлены эффекты торможения пролиферативной активности фибробластов и индуцирование гиперрадиоочувствительности при воздействии низких доз (< 3 сГр).

Таблица 1. Эффекты разных видов ионизирующей радиации на фибробласты
Table 1. The effects of different types of ionizing radiation on fibroblasts

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Гамма-излучение	0,5 Гр	¹³⁷ Cs, 1 Гр/мин	Первичные фибробласты	Показано, что взаимодействие излучения с генетическим аппаратом клеток вызывает образование преимущественно кластерных очагов повреждений. Поступившее повреждение ДНК ассоциировано с образованием активных форм кислорода внутриклеточными оксидантами. Низкие дозы способны вызывать адаптивный ответ, а также повышают радиорезистентность клеток и генетического аппарата в частности	11
	0-6 Гр	¹³⁷ Cs	Кожные фибробласты человека		12
	1-8 Гр	2,2 Гр/мин	Первичные фибробласты человека (GM03652 и BJ-фибробласты)		13
	0, 125–2 Гр	1,84 сГр/мин 20 сГр/мин, 86,76 сГр/мин,	Фибробласты человека (RMP-4 и IMR-90); фибробласты мыши (MEF)		14
	40–140 мГр	¹³⁷ Cs, 50 мГр/ч и 26,4 Гр/ч	Первичные фибробласты человека (VH10)		15
	0–10 Гр	¹³⁷ Cs, 15,22 Гр/мин	Thy-1+ и Thy-1- фибробласты легких мыши		16
	До 6 Гр	⁶⁰ Co, 0,37 Гр/мин	Первичные фибробласты человека (F11hT)		17
	7 Гр	¹³⁷ Cs, ~2,70 сГр/мин	Фибробласты легких человека		18
	10–20 Гр (фракционно)	⁶⁰ Co, 1,35 Гр/мин	Фибробласты кожи мыши		19
	5–60 Гр	¹³⁷ Cs	Линия человеческих эмбриональных фибробластов легких (HFL-1)		20
	75 сГр	⁶⁰ Co, 52 сГр/мин	Фибробласты кожи крысы		21

Продолжение таблицы 1
Continuation of Table 1

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Рентгеновское излучение	0,2-2 Гр	0,6 Гр/мин	Фибробласты кожи человека (AG1522)	Характерно повреждение генетического аппарата клетки посредством двуцепочечных разрывов (DSB), в том числе за счет митохондриально-зависимого кислительного стресса. Начальные молекулярно-генетические события характеризуются активацией белков-регуляторов: репарации ДНК (53BP1) и апоптоза (p53). Постлучевые эффекты проявляются в нестабильности генома дочерних облученных клеток, в том числе в образовании гигантоядерных клеток	22
	2 Гр	8 Гр/мин	Фибробласты человека		23
	4 Гр	6 Гр/мин	Фибробласты кожи человека		24
	10 Гр	1 Гр/мин Сравнение с потоком ионов углерода (1 Гр/мин, 6 Гр)	Фибробласты кожи человека		25
	160 Гр	4 Гр/мин на льду	Фибробласты кожи человека (HSF1)		26
	До 10 Гр; 0,3 и 1,5 Гр (фракционно)	0,7 Гр/мин; 0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 21 дня	Фибробласты легких человека (TIG-3 и MRC-5)		27
	0-16 Гр	2 Гр/мин	Фибробласты десны человека		28
	0,46 и 2,3 Гр	0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 31 дня	Фибробласты легких человека		29
	До 10 Гр; 0,46 и 2,3 Гр (фракционно)	0,5 Гр/мин; 0,01 и 0,05 Гр/фракция дважды в день 5 дней в неделю на протяжении 31 дня	Фибробласты легких человека (TIG-3 и MRC-5)		30

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Вид излучения	Доза	Характеристика излучения	Тип клеток	Биологический эффект	Источник
Альфа-излучение	0,3–3 сГр	^{238}Pu , 9,9 сГр/мин	Фибробласты кожи человека	Для данного типа излучения характерно образование крупных очагов кластерного повреждения ДНК в клетках, которые способны сохраняться вплоть до 24 ч после облучения. Наблюдается инактивация процессов остановки клеточного цикла и последующей репарации геномного аппарата	31
	0,1, 1 и 10 Гр	6,1 МэВ	Фибробласты человека (VJ1-Intert)		32
	56 сГр	^{241}Am , 0,14 Гр/мин	Эмбриональные фибробласты кожи человека		33
	0,5 Гр	0,75 МэВ/нуклон, ЛПЭ = 125,2 кэВ/лм, 0,08 Гр/мин	Первичные фибробласты	Постлучевые проявления облучения заключаются в воздействии на необлученные клетки посредством «эффекта свидетеля», которое приводит к образованию хромосомных aberrаций и микроядер. Молекулярно-генетические механизмы «эффекта свидетеля» заключаются в активации сигнальных путей с участием p53, p21Waf1, NFκB, а также в развитии окислительного стресса в необлученных клетках через повышенную активность NADPH-зависимых оксидаз	34
	0,5 Гр	Ускоритель частиц (125 кэВ/мкм)	Культура легочных фибробластов человека IMR-90		35
	0,1 сГр – 4 Гр	^{238}Pu , 9,9 сГр/мин	Фибробласты кожи человека		36

Таким образом, ионизирующее излучение нарушает генетическую стабильность, изменяет процесс дифференцировки фибробластов и их функциональную активность. При этом выраженность и механизмы радиационно-индуцированных процессов варьируют от вида излучения и его характеристик.

Радиационно-индуцированная трансформация фибробластов в миофибробласты

Как и любой другой ответ ткани, радиационно-индуцированное изменение соединитель-

ной ткани представляет собой многостадийный процесс с вовлечением большого числа клеток и типов клеток, управляемый межклеточными связями через цитокины и факторы роста, которые появляются во время радиационного ответа каждого участвующего типа клеток. Специфические для фиброза биохимические изменения, такие как накопление коллагена и других белков внеклеточного матрикса, преимущественно основаны на реактивности клеточной системы фибробластов [1].

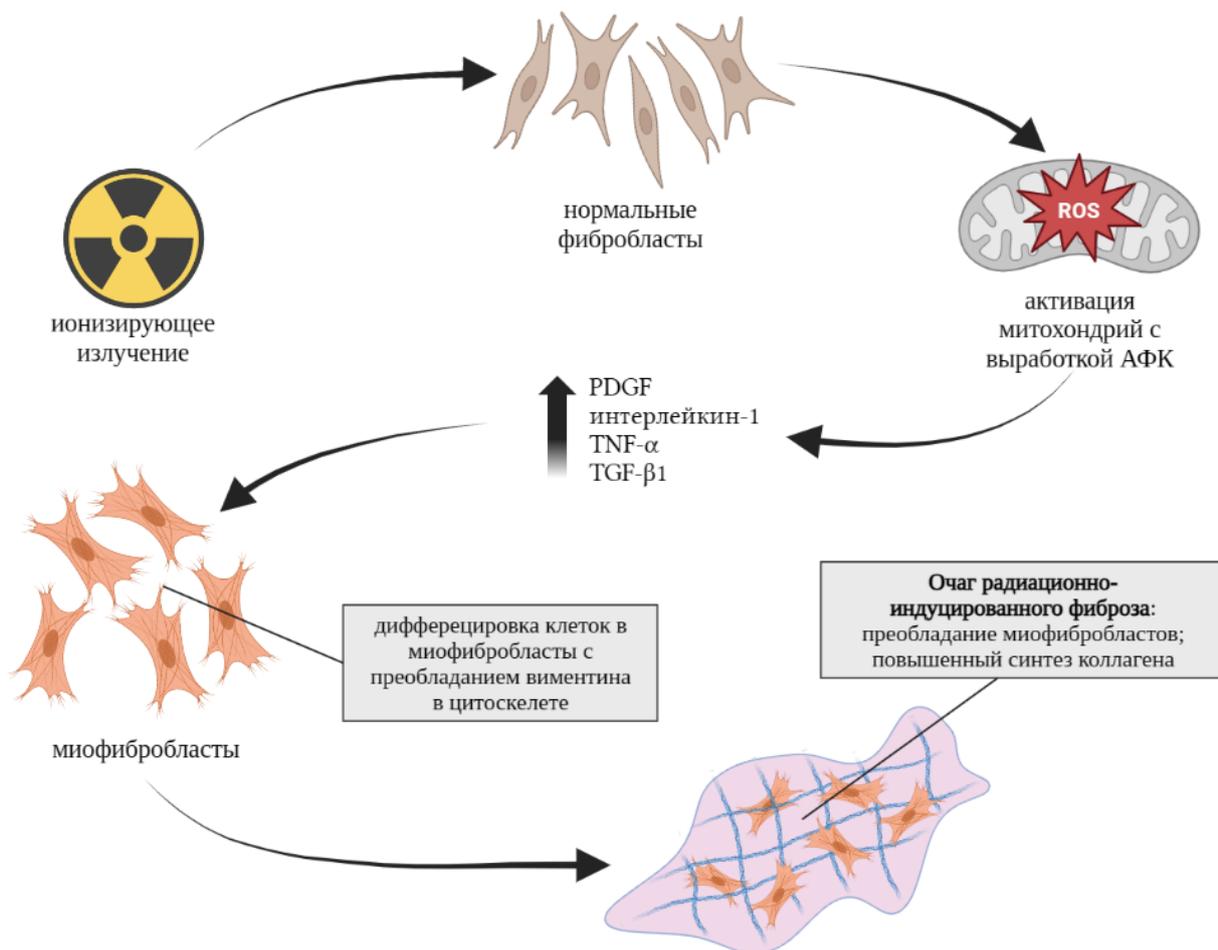


Рисунок 1. Общая схема основных механизмов нелетального действия ионизирующего излучения на фибробласты
 Figure 1. The general scheme of the basic mechanisms of ionizing radiation non-lethal effect on fibroblasts

Дифференцированные фибробласты — основная клеточная популяция фибробластического дифферона соединительной ткани, обеспечивающая ее морфофункциональную организацию и гомеостаз за счет выполнения ключевых функций: структурной, регуляторной, ремоделяционной, репаративной. Ионизирующее излучение

вызывает дифференцировку фибробластов в миофибробласты (рисунок 1). В течение нескольких часов после радиационного облучения происходит повышенная экспрессия генов, кодирующих факторы роста, таких как PDGF (Platelet-derived growth factor), интерлейкин-1, TNF-α и трансформирующий фактор роста β (TGF-β)1.

Раннее изменение экспрессии генов оказывает глубокое влияние на патофизиологию поздних эффектов облучения. Изменения в экспрессии факторов роста и цитокинов может привести к изменению взаимодействий между типами клеток, участвующих в фиброзной реакции. Например, TGF- β 1 стимулирует пролиферацию ранних прогениторных фибробластов и миофибробластов, что может быть одним из начальных шагов в развитии фиброза. Радиационное воздействие индуцирует выработку TGF- β 1 фибробластами, что, скорее всего, запускает ускорение процесса окончательной дифференцировки прогениторных фибробластов в постмитотически функционирующие фиброциты, которые продуцируют и откладывают коллаген в больших количествах. Согласно этой модели, TGF- β 1, активируемый дозозависимым образом при воздействии радиации, инициирует процесс усиленного синтеза коллагена, который впоследствии стабилизируется за счет аутокринной регуляции CTGF (Connective tissue growth factor). Существуют и другие ранние, менее прямые способы активации TGF- β 1: транскрипция гена TGF- β запускается ионизирующим излучением посредством стимуляции факторов транскрипции семейства AP-1, а активация TGF- β 1 является частью стрессового ответа на повреждение ДНК в дермальных фибробластах. После активации TGF- β 1 может связываться со специфическими рецепторами — TGF- β 1-рецепторами типов I и II, которые расположены на клеточной мембране. Оба рецептора проявляют серин / треонинкиназную активность. Сначала TGF- β 1 связывается с рецептором II типа, а затем и с типом I для образования гетеротетрамерного рецепторного комплекса, который является активной формой TGF- β 1-рецептора. Активация рецепторной киназы приводит к первому этапу сигнального пути TGF- β 1, который представляет собой фосфорилирование специфических белков Smad, а именно Smad2 и/или Smad3. При фосфорилировании эти два белка могут образовывать комплекс с другим Smad-белком — Smad4. Белковый комплекс способен перемещаться из цитоплазмы в ядро. Внутри ядра активированный Smad-комплекс действует вместе с другими факторами транскрипции как трансактиваторный комплекс для определенных генов-мишеней, которые должны быть активированы в ответ на стимул TGF- β 1 [18, 27, 29].

Ионизирующее излучение индуцирует гибель клеток, вызывая летальное повреждение ДНК, что активирует клеточную реакцию на повреждение ДНК (DDR) для восстановления двухцепочечных разрывов ДНК, индуцированных радиацией. Точность репарации повреждений ДНК с вовлечением специальных сигнальных путей

определяет судьбу клеток: дальнейшее старение и апоптоз. Как правило, двойные разрывы ДНК являются сильным стимулом для индукции старения клеток. В норме образовавшиеся при травме миофибробласты погибают апоптотическим механизмом гибели и удаляются из ткани. Однако высокие дозы ионизирующей радиации способствуют сохранению радиационно-индуцированных миофибробластов. В условиях ограниченного роста радиационно-индуцированные миофибробласты появляются при облучении даже в малых дозах, что свидетельствует о сохранении высокого количества миофибробластов при облучении ткани в условиях патологии (при блокировании роста клеток) [37].

Роль митохондрий в развитии радиационно-индуцированного ответа фибробластов

Радиационное повреждение митохондрий играет ключевую роль в процессе образования миофибробластов. Ионизирующее излучение повреждает митохондрии фибробластов, что ведет к росту производства ими АФК [38]. Чрезмерное производство АФК активирует TGF- β , тем самым индуцируя дифференцировку миофибробластов от фибробластов [29]. Ионизирующее излучение может напрямую повреждать митохондриальную ДНК и ядерную ДНК, кодирующую митохондриальные белки, что приводит к ряду функциональных изменений в митохондриальной структуре, активности и функции [39–40]. Радиационное воздействие может привести к избыточной продукции митохондриальных АФК из-за увеличения численности митохондрий и потери целостности/потенциала митохондриальной мембраны [39, 41]. Кроме того, радиационно-индуцированное повреждение митохондрий снижает выработку метаболитов трикарбоновых кислот и вызывает небольшое увеличение метаболизма жирных кислот. Изменение глобального метаболизма и изменение продукции эпигенетических метаболитов или кофакторов хроматин-модифицирующих белков приводит к модификации эпигенома фибробластов [42]. Кроме того, уровни низкомолекулярных антиоксидантов, таких как глутатион и НАД⁺, значительно снижены после облучения.

Имеются данные об изменении кинетики производства АФК митохондриями в зависимости от режима облучения: острого или фракционного. При остром облучении с дозами 1 или 2 Гр производство фибробластами АФК увеличивается во временном отрезке 3–10 ч, а затем восстанавливается до уровня необлученного контроля в течение 24 ч. При фракционном облучении с теми же дозами уровень производства АФК не меняется как минимум в течение 14 дней по-

сле облучения, а после 21 суток увеличивается. Фракционное облучение снижает уровень GSH и приводит к непрерывному образованию АФК митохондриями в течение длительного времени после облучения [38].

Заключение

Основываясь на результатах анализа современных данных о радиационно-индуцированных изменениях в фибробластах и соединительной ткани, в целом, можно сделать вывод о том, что ионизирующее излучение индуцирует процесс преждевременной терминальной дифференцировки клеточной системы фибробласты/миофибробласты, одним из основных механизмов которого является активация TGF- β 1-зависимого сигнального пути с вовлечением митохондриаль-

но-зависимого синтеза АФК. Это приводит к зависимому от дозы и режимов облучения накоплению постмитотических фиброцитов, для которых характерно увеличение синтеза интерстициальных коллагенов, а также к изменению взаимодействия в клеточной системе фибробластов соединительной ткани, ведущих к ее фиброзу.

Проведенный обзор работ, посвященных радиационно-индуцированному фиброзу, способствует, на наш взгляд, более полному представлению о возможных негативных долгосрочных эффектах ионизирующего излучения в отношении соединительной ткани. Данная информация может быть полезна специалистам для оценки возможных рисков использования ионизирующего излучения в диагностических и терапевтических целях.

Список литературы / References

- Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008 Jan;214(2):199-210. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.2277>
- Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnyder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2015;141:1985-1994. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-015-1974-6>
- Purkayastha A, Sharma N, Sarin A, Bhatnagar S, Chakravarty N, Mukundan H, et al. Radiation fibrosis syndrome: The evergreen menace of radiation therapy. *Asia-Pacific journal of oncology nursing.* 2019;6(3):238-245. DOI: https://doi.org/10.4103/apjon.apjon_71_18
- Chatterjee A, Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. MnTE-2-PyP treatment, or NOX4 inhibition, protects against radiation-induced damage in mouse primary prostate fibroblasts by inhibiting the TGF-beta 1 signaling pathway. *Radiat Res.* 2017;187(3):367-381. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14623.1>
- Bomb R, Heckle MR, Sun Y, Mancarella S, Guntaka RV, Gerling IC, et al. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2016;14(5):591-598. DOI: <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1147348>
- Kosmacek EA, Oberley-Deegan RE. Adipocytes protect fibroblasts from radiation-induced damage by adiponectin secretion. *Scientific reports.* 2020;10(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69352-w>
- Dörr W, Schmidt M. Normal Tissue Radiobiology. *Comprehensive Biomedical Physics.* 2014;7:75-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53632-7.00805-4>
- Юрковский А.М. Патологический континуум при пояснично-крестцовых лигаментозах: сопоставления данных сонографических и гистологических исследований. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;(4):57-65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
- Yurkovskiy AM, Achinovich SL. Pathological continuum in lumbosacral ligamentosis: comparison of data from sonographic and histological studies. *Problems of Health and Ecology.* 2020;66(4):57-65. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-4-8>
- Назаренко ИВ, Юрковский АМ, Ачинович СЛ, Веялкина НН. Радиационно-индуцированный патологический континуум при дистрофических изменениях ахилловых сухожилий крыс: пилотное исследование. *Новости медико-биологических наук.* 2022;22(3):188-193.
- Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL, Veyalkina NN. Radiation-induced pathological continuum in dystrophic changes in the Achilles tendons of rats: an experimental study. *News of Biomedical Sciences.* 2022;22(3):188-193. (In Russ.).
- Юрковский А.М., Назаренко И.В., Ачинович С.Л., Веялкина Н.Н. Радиационно-индуцированная модель дистрофических изменений мышечно-сухожильного перехода у биологических моделей: пилотное исследование. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(2):90-98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11>
- Yurkovskiy AM, Nazarenko IV, Achinovich SL, Veyalkina NN. A radiation-induced model of dystrophic changes in the myotendinous junction in biological models: a pilot study. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):90-98. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-11> (In Russ.).
- Antonelli F, Campa A, Esposito G, Giardullo P, Belli M, Dini V, et al. Induction and Repair of DNA DSB as Revealed by H2AX Phosphorylation Foci in Human Fibroblasts Exposed to Low- and High-LET Radiation: Relationship with Early and Delayed Reproductive Cell Death. *Radiation Research.* 2015;183(4):417-431. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13855.1>
- Kobashigawa S, Kashino G, Suzuki K, Yamashita S, Mori H. Ionizing Radiation-Induced Cell Death Is Partly Caused by Increase of Mitochondrial Reactive Oxygen Species in Normal Human Fibroblast Cells. *Radiation Research.* 2015;183(4):455-464. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13772.1>
- Weyemi U, Redon CE, Aziz T, Choudhuri R, Maeda D, Parekh PR, et al. Inactivation of NADPH oxidases NOX4 and NOX5 protects human primary fibroblasts from ionizing radiation-induced DNA damage. *Radiation research.* 2015;183(3):262-270. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13799.1>
- Zhao Y, Zhong R, Sun L, Jia J, Ma S, Liu X. Ionizing radiation-induced adaptive response in fibroblasts under both monolayer and 3-dimensional conditions. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121289. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121289>
- Hauptmann M, Haghdoost S, Gomolka M, Sarioglu H, Ueffing M, Dietz A, et al. Differential response and priming dose effect on the proteome of human fibroblast and stem cells induced by exposure to low doses of ionizing radiation. *Radiation research.* 2016;185(3):299-312. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR14226.1>
- Keng PC, Phipps R, Penney DP. In vitro radiation sensitivity of mouse lung fibroblasts isolated by flow cytometry.

International journal of radiation oncology, biology, physics. 1995;31(3):519-523.

DOI: [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)00340-Q](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)00340-Q)

17. Sándor N, Schilling-Tóth B, Kis E, Fodor L, Mucsányi F, Sáfrány G, et al. TP53inp1 gene is implicated in early radiation response in human fibroblast cells. *International journal of molecular sciences.* 2015;16(10):25450-25465.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms161025450>

18. Judge JL, Owens KM, Pollock SJ, Woeller CF, Thatcher TH, Williams JP, et al. Ionizing radiation induces myofibroblast differentiation via lactate dehydrogenase. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2015;309(8):L879-L887.

DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00153.2015>

19. Jagetia GC, Rajanikant GK, Rao SK. Evaluation of the Effect of Ascorbic Acid Treatment on Wound Healing in Mice Exposed to Different Doses of Fractionated Gamma Radiation. *Radiation Research.* 2003;159(3):371-380.

DOI: [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2003\)159\[0371:eoteoa\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2003)159[0371:eoteoa]2.0.co;2)

20. Carnevali S, Mio T, Adachi Y, Spurzem JR, Striz I, Romberger DJ, et al. Gamma radiation inhibits fibroblast-mediated collagen gel retraction. *Tissue and Cell.* 2003;35(6):459-469.

DOI: [https://doi.org/10.1016/s0040-8166\(03\)00072-7](https://doi.org/10.1016/s0040-8166(03)00072-7)

21. Jabbari N, Farjah GH, Ghadimi B, Zanjani H, Heshmatian B. Acceleration of skin wound healing by low-dose indirect ionizing radiation in male rats. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2017;33(8):385-393.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.05.013>

22. Almahwasi AA, Jaynes JC, Merchant MJ, Bradley DA, Regan PH. Delayed persistence of giant-nucleated cells induced by X-ray and proton irradiation in the progeny of replicating normal human fibroblast cells. *Radiation Physics and Chemistry.* 2017;137:163-168.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.02.030>

23. Flunkert J, Maierhofer A, Ditttrich M, Müller T, Horvath S, Nanda I, et al. Genetic and epigenetic changes in clonal descendants of irradiated human fibroblasts. *Experimental Cell Research.* 2018;370(2):322-332.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.06.034>

24. Nuta O, Somaiah N, Boyle S, Chua MLK, Gothard L, Yarnold J, et al. Correlation between the radiation responses of fibroblasts cultured from individual patients and the risk of late reaction after breast radiotherapy. *Cancer Letters.* 2016;374(2):324-330.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.02.036>

25. Prevost V, Sichel F, Pottier I, Leduc A, Lagadu S, Laurent C. Production of early and late nuclear DNA damage and extracellular 8-oxodG in normal human skin fibroblasts after carbon ion irradiation compared to X-rays. *Toxicology in Vitro.* 2018;52:116-121.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.06.004>

26. Brammer I, Herskind C, Haase O, Rodemann HP, Dikomey E. Induction and repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in human fibroblasts are not affected by terminal differentiation. *DNA repair.* 2004;3(2):113-120.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2003.10.006>

27. Shimura T, Ando T, Narao M, Sasatani M, Kamiya K, Ushiyama A. Mechanism of turnover or persistence of radiation-induced myofibroblast in vitro. *Cell Cycle.* 2020;19(23):3375-3385.

DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1848063>

28. Zhuang X, Zhou B. Exosome secreted by human gingival fibroblasts in radiation therapy inhibits osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by transferring miR-23a. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;131:110672.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110672>

29. Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, et al. Radiation-Induced Myofibroblasts Promote

Tumor Growth via Mitochondrial ROS-Activated TGF β Signaling TGF β Pathway-Mediated Acquisition of Myofibroblasts. *Molecular Cancer Research.* 2018;16(11):1676-1686.

DOI: <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0321>

30. Shimura T, Nakashiro C, Fujiwara K, Shiga R, Sasatani M, Kamiya K, et al. Radiation affects glutathione redox reaction by reduced glutathione peroxidase activity in human fibroblasts. *Journal of Radiation Research.* 2022;63(2):183-191.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrab122>

31. Azzam EI, De Toledo SM, Spitz DR, Little JB. Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from α -particle-irradiated normal human fibroblast cultures. *Cancer research.* 2002;62(19):5436-5442.

32. Ponnaiya B, Jenkins-Baker G, Bigelow A, Marino S, Geard CR. Detection of chromosomal instability in α -irradiated and bystander human fibroblasts. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2004;568(1):41-48.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.06.045>

33. Yin X, Tian W, Wang L, Wang J, Zhang S, Cao J, et al. Radiation quality-dependence of bystander effect in unirradiated fibroblasts is associated with TGF- β 1-Smad2 pathway and miR-21 in irradiated keratinocytes. *Scientific Reports.* 2015;5(1):11373.

DOI: <https://doi.org/10.1038/srep11373>

34. Antonelli F, Campa A, Esposito G, Giardullo P, Belli M, Dini V, et al. Induction and Repair of DNA DSB as Revealed by H2AX Phosphorylation Foci in Human Fibroblasts Exposed to Low- and High-LET Radiation: Relationship with Early and Delayed Reproductive Cell Death. *Radiation Research.* 2015;183(4):417-431.

DOI: <https://doi.org/10.1667/RR13855.1>

35. Ghandhi SA, Yaghoubian B, Amundson SA. Global gene expression analyses of bystander and alpha particle irradiated normal human lung fibroblasts: Synchronous and differential responses. *BMC Med Genomics.* 2008;1(63):14.

DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8794-1-63>

36. Azzam EI, De Toledo SM, Waker AJ, Little JB. High and low fluences of α -particles induce a G1 checkpoint in human diploid fibroblasts. *Cancer Research.* 2000;60(10):2623-2631.

37. Chen Z, Cao K, Xia Y, Li Y, Hou Y, Wang L, et al. Cellular senescence in ionizing radiation. *Oncology reports.* 2019;42(3):883-894.

DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2019.7209>

38. Shimura T, Sasatani M, Kamiya K, et al. Mitochondrial reactive oxygen species perturb AKT/cyclin D1 cell cycle signaling via oxidative inactivation of PP2A in lowdose irradiated human fibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7(3):3559.

DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6518>

39. Yamamori T, Sasagawa T, Ichii O, Hiyoshi M, Bo T, Yasui H, et al. Analysis of the mechanism of radiation-induced upregulation of mitochondrial abundance in mouse fibroblasts. *Journal of radiation research.* 2017;58(3):292-301.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jrr/rw113>

40. Shimura T, Sasatani M, Kawai H, Kamiya K, Kobayashi J, Komatsu K, et al. A comparison of radiation-induced mitochondrial damage between neural progenitor stem cells and differentiated cells. *Cell cycle.* 2017;16(6):565-573.

DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1284716>

41. Mapuskar KA, Flippo KH, Schoenfeld JD, Riley DP, Strack S, Hejleh TA, et al. Mitochondrial superoxide increases age-associated susceptibility of human dermal fibroblasts to radiation and chemotherapy. *Cancer research.* 2017;77(18):5054-5067.

DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0106>

42. Pannkuk EL, Laiakis EC, Fornace Jr, AJ, Fatanmi OO, Singh VK. A metabolomic serum signature from nonhuman primates treated with a radiation countermeasure, gamma-tocotrienol, and exposed to ionizing radiation. *Health physics.* 2018;115(1):3.

DOI: <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000776>

Информация об авторах / Information about the authors

Матвеенкова Татьяна Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9445-5513>

e-mail: matveenkova.san@mail.ru

Назаренко Ирина Вячеславовна, к.м.н., доцент, декан медико-диагностического факультета, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Юрковский Алексей Михайлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Стародубцева Мария Николаевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: marysta@mail.ru

Tatiana D. Matveyenkava, Junior Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9445-5513>

e-mail: matveenkova.san@mail.ru

Irina V. Nazarenko, Candidate of Medical Sciences, Dean of the Faculty of Medicine and Diagnostics, Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1086-1675>

e-mail: irisha_n.91@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0808-183X>

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Maria N. Starodubtseva, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Professor at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Chief Researcher at the Laboratory of Stability of Biological Systems, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>

e-mail: marysta@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Матвеенкова Татьяна Дмитриевна

e-mail: matveenkova.san@mail.ru

Tatiana D. Matveyenkava

e-mail: matveenkova.san@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 28.06.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.08.2023

Принята к публикации / Revised 22.11.2023



Уровни интерлейкинов-1 β , -2, -6, -8 в крови пациентов с локальными ранами на различных стадиях инфекционного процесса

Ю. И. Ярец

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

Резюме

Цель исследования. Оценить уровни интерлейкинов (ИЛ)-1 β , -2, -6, -8 в сыворотке крови пациентов с ранами в зависимости от клинико-микробиологических характеристик раневого процесса.

Материалы и методы. Проведена оценка показателей ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови 206 пациентов с ранами. При анализе изменений ИЛ учитывали клинико-микробиологические характеристики раневого процесса.

Результаты. Изменения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с ранами определяются длительностью существования раневого процесса, наличием клинических признаков воспаления и присутствием в ране микроорганизмов. Отсутствие системного ответа на присутствие в острой ране потенциальных патогенов (*S. aureus*), когда уровни ИЛ не превышают 10 пг/мл, может служить дополнительным критерием контаминации при минимальных сроках существования ран (до 4 суток). Сохранение высоких значений ИЛ-8 от 38,16 пг/мл (33,31; 42,11), отсутствие изменений ИЛ-2 (не более 2,23 пг/мл (1,41; 4,01)) в крови пациентов с ранами, срок существования которых превышает 22 суток, является признаком нарушения процесса заживления и формирования хронической раны. Уровень ИЛ-6 рекомендуется в качестве дополнительного критерия, определяющего прогрессирование инфекционного процесса у пациентов с ранами, когда регистрируется повышение значений ИЛ-6 с 18,79 пг/мл (15,71; 23,01) при критической колонизации до 51,65 пг/мл (35,19; 51,95) при стадии раневой инфекции. Значения ИЛ-6 не более 10 пг/мл свидетельствуют об отсутствии активного воспалительного процесса.

Заключение. Уровни провоспалительных интерлейкинов в крови пациентов могут служить дополнительными лабораторными критериями, определяющими нарушение процесса раневого заживления и прогрессирование раневого инфекционного процесса.

Ключевые слова: интерлейкины-1 β , -2, -6, -8, раневая инфекция, инфекционный процесс, острая рана, хроническая рана, лабораторные критерии воспаления

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования: Исследование выполнено в рамках Гранта Президента Республики Беларусь в области здравоохранения (письмо Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.01.2018 № 14-12/896 «О направлении распоряжения Президента Республики Беларусь»).

Для цитирования: Ярец ЮИ. Уровни интерлейкинов-1 β , -2, -6, -8 в крови пациентов с локальными ранами на различных стадиях инфекционного процесса. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):18–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-02>

Levels of interleukins-1 β , -2, -6, -8 in the blood of patients with local wounds at various stages of the infectious process

Yuliya I. Yarets

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

Abstract

Objective. To evaluate the levels of interleukins (IL) -1 β , -2, -6, -8 in the blood serum of patients with wounds, depending on the clinical and microbiological characteristics of the wound process.

Materials and methods. The evaluation of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 indices in the blood serum of 206 patients with wounds was carried out. When analyzing changes in IL, the clinical and microbiological characteristics of the wound process were taken into account.

Results. Changes in the levels of IL-1 β , IL-2, IL-6 and IL-8 in the blood of patients with wounds are determined by the duration of the wound process, the presence of clinical signs of inflammation and the presence of microorganisms in

the wound. The absence of a systemic response to the presence of potential pathogens (*S. aureus*) in an acute wound, when IL levels do not exceed 10 pg/ml, can serve as an additional criterion for contamination with minimal wound life (up to 4 days). Preservation of high values of IL-8 from 38.16 pg/ml (33.31; 42.11), no changes in IL-2 (no more than 2.23 pg/ml (1.41; 4.01)) in the blood of patients with wounds which duration exceeds 22 days is a sign of a violation of the healing process and the formation of a chronic wound. The level of IL-6 is recommended as an additional criterion determining the progression of the infectious process in patients with wounds, when an increase in IL-6 values is recorded from 18.79 pg/ml (15.71; 23.01) at critical colonization to 51.65 pg/ml (35.19; 51.95) at the stage of wound infection. IL-6 values of no more than 10 pg/ml indicate the absence of an active inflammatory process.

Conclusion. The levels of proinflammatory interleukins in the blood of patients can serve as additional laboratory criteria determining the disruption of wound healing and progression of the wound infection process.

Keywords: *interleukins-1 β , -2, -6, wound infection, infectious process, acute wound, chronic wound, laboratory criteria for inflammation*

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of a grant from the President of the Republic of Belarus in the field of healthcare (letter of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated January 20, 2018 No. 14-12/896 “On the direction of the order of the President of the Republic of Belarus”).

For citation: Yarets Yul. Levels of interleukins-1 β , 2, 6, 8 in the blood of patients with local wounds at various stages of the infectious process. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):18–25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-02>

Введение

Раневой процесс является сложным биологическим механизмом, в котором наряду с клеточными элементами соединительной ткани участвуют гуморальные факторы иммунной системы — цитокины [1]. В норме цитокины регулируют миграцию клеток, их рост и дифференцировку, а также синтез внеклеточного матрикса. Ключевыми провоспалительными цитокинами, участвующими в раневом процессе, являются интерлейкины-1 β , -6, -8 (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8; регуляторы врожденного иммунитета), интерлейкин-2 (ИЛ-2; центральный регулятор специфических иммунных функций) [2]. Дисбаланс выработки цитокинов в условиях инфекции — одна из особенностей нарушения процесса раневого заживления, которая возникает вследствие преобладания чрезмерного количества воспалительных клеток, привлекаемых компонентами бактериальных клеток. При пролонгации фазы воспаления и хронизации раневого процесса избыточная продукция провоспалительных цитокинов способствует развитию патологических изменений грануляционной ткани [3, 4]. Изучение уровня провоспалительных интерлейкинов у пациентов с ранами будет иметь клиническое значение для определения нарушения процесса заживления, а в условиях инфекционного процесса позволит определить его прогрессирование.

Цель исследования

Оценить уровни ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ранами в зависи-

мости от клинико-микробиологических характеристик раневого процесса.

Материалы и методы

Дизайн исследования — поперечное. Выполнен анализ уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови 206 пациентов с локальными ранами, которые находились на лечении в ожоговом отделении ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 1» в 2012–2020 г. Анализируемая выборка состояла из пациентов, имеющих истинный раневой дефект, который требовал выполнения его пластического закрытия: посттравматические раны — после механических травм (скальпированные, рваные, размозженные или смешанного генеза), глубоких термических ожогов; постнекротические раны — после гнойно-воспалительных заболеваний кожи и подлежащих тканей; трофические язвы (на культиях нижних конечностей после длительного ношения протеза; нейротрофические язвы вследствие травмы периферических нервов). Возраст пациентов составил 47 (39; 60) лет, среди пациентов 60 % были мужчины ($n = 124$), 40 % — женщины ($n = 82$). Сопутствующая патология (у 70 % пациентов, $n = 144$) была представлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, артериальная гипертензия), также регистрировались заболевания других органов и систем — почек, желудочно-кишечного тракта (включая поджелудочную железу, печень и желчевыводящие пути), органов дыхания, суставов и периферических

венозных сосудов. В анализируемую группу не включали пациентов с нарушениями углеводного обмена, онкологическими заболеваниями, имеющих тяжелую сопутствующую патологию либо заболевания в стадии декомпенсации. Наличие ложного раневого дефекта: колотые, резаные, рубленые раны — также являлось критерием исключения из исследования.

В зависимости от давности существования раны пациентов разделили на две группы: пациенты с острыми ранами (ОР) ($n = 86$, срок раны от 5 до 21 суток) и пациенты с хроническими ранами (ХР) ($n = 120$, срок раны более 3 недель). Для пациентов с ОР учитывали временные периоды протекания раневого процесса, на основании чего были выделены подгруппы: с ОР до 4 суток ($n = 25$, активное протекание воспалительной фазы, начало очищения раны), 5–10 суток ($n = 26$, пролиферация, формирование грануляционной ткани), 11–21 сутки ($n = 35$, неоангиогенез, ремоделирование). Основанием для разделения пациентов с ОР на подгруппы были разные патофизиологические процессы, происходящие в указанные сроки существования ОР [5].

Определение уровней интерлейкинов выполняли методом иммуноферментного анализа, использовали наборы производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Российская Федерация), результат выражали в пг/мл; за нормальные значения принимали уровень, не превышающий 10 пг/мл. Исследования проводили на момент поступления пациентов в больницу организацию.

С учетом состояния ран выполняли микробиологическое исследование раневого отделяемого, согласно разработанным рекомендациям [6]. Для дифференциации стадий инфекционного процесса использовали ранее установленные клинико-микробиологические и морфологические критерии [7, 8]. Микробиологический посев раневого отделяемого выполняли секторным методом, результат выражали в количестве КОЕ/мл. Микроорганизмы, выделенные из среды обогащения, обозначали как «качественное определение». Отрицательным результатом посева, когда в бланке ответа указывали «роста аэробной микрофлоры не получено», считали отсутствие выделения микроорганизмов при первичном посеве и после использования условий дополнительного культивирования в среде обогащения.

Среди пациентов с ОР у 25 человек наблюдались клинические признаки воспаления: боль, гиперемия кожи, отек мягких тканей, местная гипертермия; результаты посева раневого отделяемого были положительными. У 61 пациента с ОР признаки воспаления отсутствовали, из них у 30 пациентов результаты посевов были отрицательными, у 31 пациента из ран высевались

монокультуры и ассоциации микроорганизмов. У 20 пациентов с ХР, не имеющих явного воспалительного статуса, из ран не высевались микроорганизмы. При наличии положительных результатов посевов в ХР устанавливали стадию инфекционного процесса: колонизацию ($n = 40$), критическую колонизацию ($n = 40$) и инфекцию ($n = 20$). Воспалительный статус ХР определяли при наличии на раневом ложе ярко-красных (багровых), легко травмируемых грануляций; присутствии раневого детрита; экссудации из раны и мацерации краев раны. Стадию колонизации определяли при отсутствии клинических признаков воспаления, наличии в ране грануляций с признаками атрофии или рубцовых изменений, гистологически — при сочетании умеренных явлений гнойного воспаления (Si 2) с умеренными или выраженными нарушениями пролиферации (Sp 2 или Sp 3). Критически колонизированные раны имели клинические признаки воспаления, крупнозернистые багровые грануляции, морфологические критерии Sp 3 и Si 2 (выраженные нарушения пролиферации, умеренные явления гнойного воспаления). При инфекции воспалительный статус сочетался с минимальными и умеренными признаками нарушений пролиферации (Sp 1 и Sp 2) и выраженной активностью гнойного воспаления (Si 3) [7, 8, 9].

В работе применены общепринятые методы выражения результатов с использованием встроенных графических модулей системы «Statistica», 6.1 (StatSoft Inc., США, регистрационный номер GS-35F-5899H). Распределение количественных признаков представлено методом описательной статистики в виде Me — медиана и 25 % — нижний квартиль, 75 % — верхний квартиль. Для сравнения показателей независимых выборок использовался ранговый U-критерий Манна – Уитни. Для проверки равенства медиан нескольких выборок применяли H-критерий Краскала – Уоллиса. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлены значимые различия в уровнях интерлейкинов в сыворотке крови обследуемых пациентов. У пациентов с ХР наблюдались более высокие значения ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и более низкие значения ИЛ-2, чем у пациентов с ОР (таблица 1).

На наиболее ранних сроках существования ОР (до 4 суток, $n = 25$) в крови пациентов регистрировались минимальные значения ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, не превышающие 10 пг/мл. На этих сроках раны не проявляли клинических признаков воспаления, в том числе и при положительных результатах посева раневого

отделяемого (n = 15, 60 %). Из ОР сроком до 4 суток выделялись монокультуры *Staphylococcus aureus* (n = 10) и ассоциации (n = 5), образованные *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* группы *viridans*. С увеличением длительности существования ОР до 5–10 суток (период проли-

феративных явлений и формирования грануляционной ткани) и 11–21 суток (период неангиогенеза и ремоделирования) регистрировалось повышение значений ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8. Уровень ИЛ-1β в целом был практически одинаковым на разных сроках существования ОР (рисунок 1).

Таблица 1. Значения ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ОР и ХР на момент поступления

Table 1. The values of IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8 in the blood serum of patients with acute and chronic wounds at the time of admission

ИЛ, пг/мл	Пациенты с ОР (n = 86)	Пациенты с ХР (n = 120)	Значимость различий по тесту Манна – Уитни
	Me (25 %; 75 %)		
ИЛ-1β	9,35 (6,18; 10,57)	9,75 (7,78; 11,20)	Z = 2,76; p = 0,005
ИЛ-2	3,40 (2,10; 6,85)	2,23 (1,41; 4,01)	Z = 3,17; p = 0,001
ИЛ-6	4,98 (3,20; 16,10)	14,02 (6,77; 23,01)	Z = 4,75; p < 0,001
ИЛ-8	7,90 (2,87; 18,02)	66,94 (49,52; 92,02)	Z = 12,22; p < 0,001

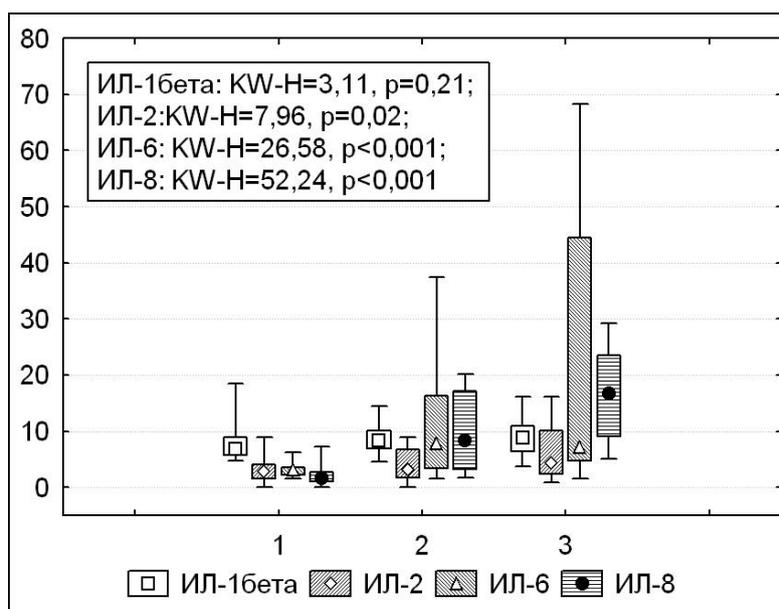


Рисунок 1. Уровни интерлейкинов в сыворотке крови пациентов с ОР на различных сроках существования: по оси Y — уровень интерлейкина в пг/мл. 1, 2, 3 — ОР сроком до 4 суток, 5–10 суток, 11–21 суток соответственно. KW-H — H-критерий Краскела – Уоллиса. Представлена значимость различий по уровням интерлейкинов между подгруппами 1, 2, 3
Figure 1. Levels of interleukins in the blood serum of patients with acute wound at different periods of existence: on the Y axis — the level of interleukin in pg/ml. 1, 2, 3 — acute wound for up to 4 days, 5-10 days, 11-21 days, respectively. KW-H — H Kraskel-Wallis criterion. The significance of differences in interleukin levels between subgroups 1, 2, 3 is presented

Степень увеличения ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 определялась наличием в ОР клинических признаков воспаления и присутствием микроорганизмов и была максимальной на сроках 11–21 сутки. Различия по уровню ИЛ-1β наблюдались только в подгруппах пациентов с ОР, имеющих признаки раневой инфекции (таблица 2).

Из ОР сроком 5–10 суток (n = 6), не имеющих клинических признаков воспаления, выделялись

монокультуры коагулазонегативных стафилококков *S. haemolyticus* (n = 2), *E. faecalis* (n = 4). В ОР сроком 11–21 сутки (n = 10), кроме вышеперечисленных бактерий, обнаруживались монокультуры *Enterobacter cloacae* (n = 2), *Klebsiella oxytoca* (n = 1), а также ассоциации (n = 4), представленные *S. aureus*, *E. faecalis*, *Escherichia coli*. Воспалительный статус (боль, отек мягких тканей, гиперемия, локальная гипертермия) ОР

сроком 5–10 суток сопровождался выделением из раневого отделяемого монокультур *S. aureus* (n = 3), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1), *Acinetobacter baumannii* (n = 1), ассоциаций (n = 5) — *S. aureus*, *E. faecalis* и энтеробактерии (*E. cloacae*, *E. coli*). В ОР 11–21 суток на фоне

клинических признаков воспаления (n = 15) обнаруживались монокультуры *S. aureus* (n = 3), *A. baumannii* (n = 2), *P. aeruginosa* (n = 3), а также ассоциации (n = 7), представленные *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*.

Таблица 2. Значения ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов с ОР сроком 5–21 сутки в зависимости от клинико-микробиологических характеристик

Table 2. Values of IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 in the blood serum of patients with acute wounds for a period of 5–21 days, depending on clinical and microbiological characteristics

ИЛ, пг/мл	ОР сроком 5–10 суток			ОР сроком 11–21 сутки		
	В–МО– (n = 10)	В–МО+ (n = 6)	В+МО+ (n = 10)	В–МО– (n = 10)	В–МО+ (n = 10)	В+МО+ (n = 15)
	Me (25 %; 75 %)					
ИЛ-1 β	6,91 (5,33; 8,5)	10,13 (8,60; 11,15)	8,28 ³ (6,91; 11,54)	5,81 (4,74; 8,01)	8,12 (6,43; 8,86)	12,11 ³ (10,15; 14,13)
ИЛ-2	2,12 (1,41; 3,30)	7,26 ² (5,50; 8,70)	2,83 ³ (1,41; 6,14)	2,23 (1,41; 2,83)	3,42 ² (2,36; 5,43)	10,50 ³ (8,80; 13,78)
ИЛ-6	5,55 (3,90; 8,64)	2,71 ² (2,18; 3,40)	20,17 ³ (14,79; 24,45)	4,93 (2,80; 6,77)	5,16 ² (3,90; 6,17)	47,62 ³ (20,86; 64,77)
ИЛ-8	3,23 ¹ (3,07; 3,43)	8,29 ² (7,60; 8,80)	18,27 ³ (16,25; 19,05)	7,73 ¹ (7,11; 9,07)	14,63 ² (12,59; 16,67)	24,35 ³ (22,70; 26,75)

Примечание. В–МО–: обозначение при отсутствии в ранах клинических признаков воспаления и микроорганизмов; В–МО+: обозначение при отсутствии в ранах клинических признаков воспаления, из раневого отделяемого выделены микроорганизмы; В+МО+: в ранах присутствуют клинические признаки воспаления и выделяются микроорганизмы. ^{1,2,3} — представлены значимые различия, полученные при расчете критерия Манна – Уитни, при сравнении результатов в соответствующих подгруппах (В–МО–, В–МО+, В+МО+) между ОР сроком 5–10 суток и 11–21 сутки.

Клинико-микробиологические характеристики ХР также определяли различную степень увеличения ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в сыворотке крови пациентов. Переход от стадии колонизации к критической колонизации и инфекции сопровождался значимым повышением уровней интерлейкинов. В свою очередь, при отрицательных результатах посева раневого отделяемого (микроорганизмы не высевались, в том числе из среды обогащения) уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 были минимальными среди всех пациентов с ХР. Значения ИЛ-1 β у пациентов с ХР на различных стадиях инфекционного процесса были практически одинаковыми (рисунок 2).

Среди микроорганизмов, колонизирующих ХР, обнаруживались монокультуры *S. aureus* (n = 10), *E. faecalis* (n = 4), *Proteus mirabilis* (n = 4); ассоциации (n = 22), образованные коагулазонегативными стафилококками, *E. faecalis*, *S. aureus*, энтеробактериями (*K. planticola*, *K. aerogenes*, *E. cloacae*, *E. coli*, *P. mirabilis*) и неферментирующими бактериями (*P. putida*, *P. fluorescens*, *A. iwoffii*). Микробный состав критически колонизированных (n = 40) и инфицированных (n = 20) ХР был схожим и характеризовался вы-

делением монокультур *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и ассоциаций, представленных вышеуказанными бактериями и коагулазонегативными стафилококками, *E. faecalis*, *P. mirabilis*.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали связь изменений уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8) с клинико-микробиологическими характеристиками ран пациентов — длительностью существования, наличием воспалительного статуса, выделением из раневого отделяемого микроорганизмов. Выделение из раневого отделяемого потенциальных патогенов — *S. aureus* на минимальных сроках существования раневого процесса (до 4 суток) может считаться признаком контаминации в случаях отсутствия системного повышения интерлейкинов в сыворотке крови пациентов, не превышающего 10 пг/мл. Обращает на себя внимание уровень ИЛ-8, который увеличивался на более поздних сроках существования ОР (11–21 сутки), с достижением максимальных значений 24,35 пг/мл (22,70; 26,75) при выделении

из ран микроорганизмов и присутствия воспалительного статуса. Повышенный уровень ИЛ-8 является признаком развивающегося дисбаланса цитокинов и пролонгации воспалительной фазы раневого процесса в условиях инфекции. Данные изменения представляют собой важнейшие патогенетические механизмы нарушения пролиферативной фазы заживления и формирования хронической раны [3, 10]. Высокий уровень ИЛ-

8, составляющий 38,16 пг/мл (33,31; 42,11), обнаруживался при ХР сроком более 22 суток, из которых не высевались микроорганизмы. Развитие раневого инфекционного процесса сопровождалось дальнейшим повышением уровня ИЛ-8, который при колонизации ХР микроорганизмами составлял 56,36 пг/мл (49,18; 65,27), а при раневой инфекции — 99,45 пг/мл (81,00; 123,42).

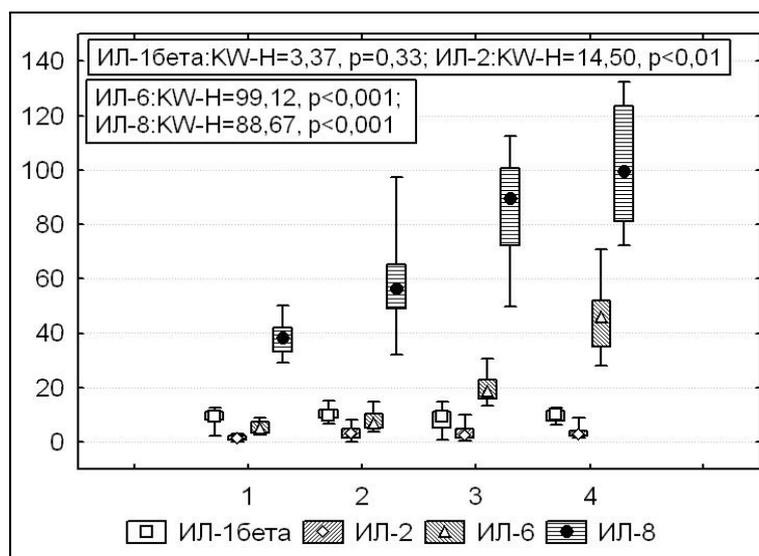


Рисунок 2. Уровни интерлейкинов в крови пациентов с ХР на различных стадиях инфекционного процесса: по оси Y — уровень интерлейкина в пг/мл. 1 — подгруппа пациентов с ХР, не имеющих клинических признаков воспаления и отрицательным результатом посева раневого отделяемого; 2, 3, 4 — подгруппы пациентов с колонизированными, критически колонизированными и инфицированными ХР соответственно. KW-H — H-критерий Краскела – Уоллиса.

Представлена значимость различий по уровням интерлейкинов между подгруппами 1, 2, 3, 4

Figure 2. Levels of interleukins in the blood of the patients with chronic wounds at various stages of the infectious process: the Y axis is the level of interleukin in pg/ml. 1 - a subgroup of patients with chronic wound who have no clinical signs of inflammation and a negative result of sowing wound discharge; 2, 3, 4 are subgroups of patients with colonized, critically colonized and infected chronic wound respectively. KW-H — H - Kraskel–Wallis criterion. The significance of differences in interleukin levels between subgroups 1, 2, 3, 4 is presented

Интерлейкин-8 является одним из важных провоспалительных цитокинов, обладает мощной хемоаттрактивной активностью в отношении нейтрофилов. ИЛ-8 выделяется в ответ на инфекционные агенты, привлекает в очаг воспаления нейтрофилы и способствует их активации [11].

Дисбаланс в системе цитокинов и связь гиперпродукции ИЛ-8 с переходом острого воспаления в затяжное и хроническое течение выявлено при заболеваниях верхних дыхательных путей [12], прогрессировании хронического воспалительного процесса и развитии необратимой обструкции бронхов при хронической обструктивной болезни легких [13]. Хронически повышенная экспрессия ИЛ-8 характерна для длительно незаживающих ран на фоне системных аутоиммунных и метаболических заболеваний [3]. В пре-

дыдущих исследованиях нами были выявлены морфологические признаки различной степени активности воспаления и нарушений пролиферации у анализируемых пациентов с ХР, а результаты иммуногистохимического исследования позволили определить в биоптатах ХР более высокое количество нейтрофилов (CD15+) [8, 14]. Это дополнительно подтверждает предположение, что сохранение повышенного уровня ИЛ-8 может быть дополнительным критерием пролонгации воспаления и формирования хронической раны.

Интерлейкин-6 — многофункциональный провоспалительный цитокин, синтезируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также фибробластами, кератиноцитами и эндотелиальными клетками. Интерлейкин-6 является ключевым медиатором воспаления и репаративного про-

цесса, рассматривается в качестве лабораторного маркера инфекции [11, 15, 16]. Существенное повышение уровня ИЛ-6 наблюдалось только в случаях активного протекания раневого инфекционного процесса. В группе пациентов с ОР степень повышения ИЛ-6 зависела от длительности существования раны. У пациентов с ХР уровень ИЛ-6 увеличивался при переходе от стадии критической колонизации к стадии инфекции, составляя 18,79 пг/мл (15,71; 23,01) и 51,65 пг/мл (35,19; 51,95) соответственно. В сыворотке крови пациентов с ОР и ХР, не проявляющих клинических признаков воспаления, уровень ИЛ-6 не превышал нормальных значений (10 пг/мл), что позволяет использовать этот цитокин в качестве маркера прогрессирования инфекционного процесса у пациентов с ранами.

Интерлейкин-2 — ключевой цитокин, регулирующий иммунный ответ на чужеродные агенты, продуцируется активированными Т-лимфоцитами. Клетками-мишенями являются Т- и В-лимфоциты, моноциты, тканевые макрофаги и макрофагоподобные клетки, которые ИЛ-2 стимулирует к пролиферации и дифференцировке. Интерлейкин-1 β , наряду с другими провоспалительными цитокинами, активно экспрессируется в коже при повреждении, его сигнальный путь

связан с активацией каскада, характерного для Toll-подобных рецепторов врожденного иммунитета. Отмечают, что продукция ИЛ-1 β важна для предотвращения развития раневой инфекции [4]. На различных сроках существования ОР в крови пациентов отсутствовали существенные изменения со стороны ИЛ-1 β ; у пациентов с ХР уровень ИЛ-1 β не изменялся в зависимости от стадии инфекционного процесса. В то же время более низкие значения ИЛ-2 у пациентов с ХР (таблица 1) может являться проявлением дисбаланса в уровнях провоспалительных цитокинов, характерного для длительно незаживающих ран.

Заключение

Изменения уровней ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с ранами определяются длительностью существования раневого процесса, наличием клинических признаков воспаления и присутствием в ране микроорганизмов. Учитывая выявленные различия в подгруппах пациентов с ранами, уровни интерлейкинов могут рассматриваться в качестве перспективных лабораторных маркеров, отражающих системные изменения в организме пациента в условиях раневого инфекционного процесса.

Список литературы / References

1. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev.* 2003;83(3):835–870. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.2003.83.3.835>
2. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparov A. Immunology of acute and chronic wound healing. *Biomolecules.* 2021;11:700. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11050700>
3. Zhao R, Liang H, Clarke E, Jackson C, Xue M. Inflammation in chronic wounds. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2085. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms17122085>
4. Носенко М.А., Амбарян С.Г., Друцкая М.С. Провоспалительные цитокины и заживление кожных ран у мышей. *Молекулярная биология.* 2019;53(5):741–754. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050136>
5. Nosenko MA, Ambaryan SG, Drutskaia MS. Proinflammatory cytokines in skin wound healing in mice. *Molecular Biology.* 2019;53(5):741–754. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0026898419050136>
6. Максимова Н.В., Люндуп А.В., Любимов Р.О., Мельниченко Г.А., Николенко В.Н. Патофизиологические аспекты процесса заживления ран в норме и при синдроме диабетической стопы. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2014;69(11-12):110–117. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
7. Maksimova NV, Lyundup AV, Lyubimov RO, Melnichenko GA, Nikolenko VN. Pathophysiological aspects of wound healing in normal and diabetic foot. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014;69(11-12):110–117. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i11-12.1192>
8. Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Славников И.А., Мартинков В.Н., Рожко А.В., Дундаров З.А. Метод количественного определения микробиоты раневого отделяемого и оценки ее этиологической значимости (инструкция по применению). Министерство здравоохранения Республики Беларусь 23.12.2022 № 013-0422. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <https://www.rcrm.by/upload/iblock/70a/8an6pqp7tf37ychwl9fiary57yqb3zm.pdf>
9. Ярец Ю.И., Славников И.А., Шibaева Н.Н., Рожко А.В., Дундаров З.А. Метод морфологической оценки состояния раневого процесса (инструкция по применению). Утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 16.03.2018 № 018-0218. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <http://med.by/methods/book.php?book=2466>
10. Yarets Yul, Slavnikov IA, Shibaeva NN, Rozhko AV, Dundarov ZA. Method of morphological assessment of the state of the wound process (instruction for use). Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 16.03.2018 № 018-0218. [date of access 2023 July 24]. Available from: <http://med.by/methods/book.php?book=2466> (In Russ.).
11. Ярец ЮИ, Славников ИА, Дундаров ЗА. Колонизированные, критически колонизированные и инфицированные раны: дифференциация с использованием клинико-микробиологических и морфологических методов исследования. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08>
12. Yarets Yul, Slavnikov IA, Dundarov ZA. Colonized, critically colonized and infected wounds: differentiation using clinical and microbiological and morphological methods of investigation. *Health and Ecology Issues.* 2022;19(2):63–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-2-08> (In Russ.).

9. International Wound Infection Institute (IWII) Wound infection in clinical practice. Wounds International. 2016. [date of access 2023 July 24]. Available from: <https://www.woundsinternational.com/resources/details/iwii-wound-infection-clinical-practice>

10. Costantini E, Aielli L, Serra F, De Dominicis L, Falasca K, Di Giovanni P, Reale M. Evaluation of cell migration and cytokines expression changes under the radiofrequency electromagnetic field on wound healing in vitro model. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2205. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23042205>

11. MacLeod AS, Mansbridge JN. The Innate Immune System in Acute and Chronic Wounds. *Advances in wound care*. 2016;5(2):65-78.

DOI: <https://doi.org/10.1089/wound.2014.0608>

12. Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Кондратьева Е.В., Калашникова ОВ. Изучение уровня цитокинов в носовом секрете больных различными формами риносинусита. *Цитокины и воспаление*. 2012;11(2):63-67. [дата обращения 2023 июль 24]. Режим доступа: <https://cytokines.ru/2012/2/Contents.php>

Bezrukova EV, Simbirtsev AS, Kondratieva EV, Kalashnikova OV. The study of the levels of cytokines in nasal secretions of patients with various forms of rhinosinusitis. *Tsitokiny i vospalenie*. 2012;11(2):63-67. [date of access 2023 July 24]. Available from: <https://cytokines.ru/2012/2/Contents.php> (In Russ.).

13. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотилов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):89-98.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98>

Trushina EYu, Kostina EM, Molotilov BA, Tipikin VA, Baranova NI. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Medical Immunology*. 2019;21(1):89-98.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-89-98> (In Russ.).

14. Ярец Ю.И., Жандаров М.Ю. Особенности локального иммунного ответа в условиях инфекционного процесса острой и хронической раны: результаты иммуногистохимических исследований факторов клеточного иммунитета. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2023;12(2):253-266.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.010>

Yarets Yul, Zhandarov MY. Features of the local immune response in the infectious process of acute and chronic wounds: results of immunohistochemical studies of cellular immunity factors. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2023;12(2):253-266.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.010> (In Russ.).

15. Johnson BZ, Stevenson AW, Prêle CM, Fear MW, Wood FM. The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*. 2020;8:101.

DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8050101>

16. Рябкова Н.Л., Везикова Н.Н. Эволюция лабораторных маркеров системных бактериальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2017;(11):105-110.

DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178911105-110>

Ryabkova NL, Vezikova NN. Evolution of laboratory markers for systemic bacterial infections. *Therapeutic archive*. 2017;(11):105-110.

DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178911105-110> (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинико-диагностической лабораторией, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: artyut@mail.ru

Yuliya I. Yarets, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8879-5079>

e-mail: artyut@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ярец Юлия Игоревна

e-mail: artyut@mail.ru

Yuliya I. Yarets

e-mail: artyut@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 24.07.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 29.08.2023

Принята к публикации / Revised 22.11.2023



Саркопения: особенности проявления у пациентов с сахарным диабетом

Я. Л. Навменова^{1,2}, Е. С. Махлина¹, Д. И. Гавриленко²,
М. Н. Бортновская³, И. Н. Демьяненко⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельский областной эндокринологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

⁴Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести оценку параметров саркопии (СП) и факторов, влияющих на них, у пациентов с сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. Проведено исследование 87 госпитализированных пациентов с СД (29 мужчин — 33 % и 58 женщин — 67 %) в возрасте от 21 до 61 года. Исследование включало определение клинико-лабораторных показателей, включая антропометрические данные, лабораторные показатели, определение параметров саркопии (мышечная масса, мышечная сила, мышечная функция), ультразвуковое исследование скелетных мышц.

Результаты. Снижение мышечной массы отмечено у 11 % пациентов с СД и зависит от композиционного состава тела. Снижение мышечной функции отмечено у 30 % пациентов с СД и зависит от возраста пациента (более 41 года; AUS — 0,826; $p < 0,001$) и степени избытка массы тела (у 87 % пациентов ИМТ более 30 кг/м²). Снижение мышечной силы отмечено у 44 % пациентов и зависит от степени выраженности диабетической нейропатии (более 1 балла по результатам шкалы NDSm; AUS — 0,876; $p < 0,001$). Окружность голени положительно взаимосвязана с толщиной промежуточной широкой мышцы бедра ($r_s = 0,44$; $p < 0,05$) и толщиной кожно-мышечной складки ($r_s = 0,70$; $p < 0,05$), определенными с помощью ультразвуковой методики.

Заключение. Вероятность СП отмечена у 44 % пациентов с СД и зависит от стажа СД и степени выраженности диабетической нейропатии. Мышечная функция снижена у 30 % пациентов с СД и связана с возрастом пациента и избыточным весом. Снижение мышечной массы отмечено у 11 % пациентов с СД и зависит от композиционного состава тела. Толщина промежуточной широкой мышцы бедра и толщина кожно-мышечной складки на уровне бедра (по результатам УЗИ) достоверно взаимосвязаны с мышечной массой.

Ключевые слова: сахарный диабет, саркопения, мышечная масса, мышечная сила, мышечная функция

Вклад авторов. Навменова Я.Л.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, общее редактирование; Махлина Е.С.: анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография, утверждение окончательного варианта статьи; Гавриленко Д.И.: инструментальное исследование, анализ результатов исследования, библиография; Бортновская М.Н., Демьяненко И.Н.: сбор материала, инструментальное исследование, библиография.

Благодарность. Авторы выражают благодарность директору ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» А. В. Рожко, заведующему клинико-диагностической лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» Ю. И. Ярец.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Навменова ЯЛ, Махлина ЕС, Гавриленко ДИ, Бортновская МН, Демьяненко ИН. Саркопения: особенности проявления у пациентов с сахарным диабетом. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):26–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-03>

Sarcopenia: features of manifestation in patients with diabetes mellitus

Yana L. Naumenava^{1,2}, Alena S. Makhlina¹, Dzmitry I. Haurlyenka²,
Maryia N. Bartnovskaya³, Ilona N. Demyanenko⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

³Gomel Regional Endocrinological Dispensary, Gomel, Belarus

⁴Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the parameters of sarcopenia (SP) and the factors affecting them in patients with diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. A study of 87 hospitalized patients with DM (29 men — 33% and 58 women — 67%) aged 21 to 61 years was conducted. The study included the determination of clinical and laboratory parameters, including anthropometric data, laboratory parameters, determination of sarcopenia parameters (muscle mass, muscle strength, muscle function), ultrasound examination of skeletal muscles.

Results. A decrease in muscle mass was observed in 11% of patients with DM and depends on the composition of the body. A decrease in muscle function was observed in 30% of patients with DM and depends on the patient's age (over 41 years; AUS — 0.826; $p < 0.001$) and the degree of excess body weight (in 87% of patients, BMI is more than 30 kg/m²). A decrease in muscle strength was noted in 44% of patients and depends on the severity of diabetic neuropathy (more than 1 point according to the results of the NDSm scale; AUS — 0.876; $p < 0.001$). The circumference of the lower leg is positively correlated with the thickness of the intermediate broad thigh muscle ($r_s = 0.44$; $p < 0.05$) and the thickness of the musculoskeletal fold ($r_s = 0.70$; $p < 0.05$), determined by ultrasound technique.

Conclusion. The probability of SP was noted in 44% of patients with DM and depends on the length of DM and the severity of diabetic neuropathy. Muscle function is reduced in 30% of patients with DM and is associated with the patient's age and overweight. A decrease in muscle mass was observed in 11% of patients with DM and depends on the composition of the body. The thickness of the intermediate broad thigh muscle and the thickness of the musculoskeletal fold at the hip level (according to ultrasound results) are significantly interrelated with muscle mass.

Keywords: diabetes, sarcopenia, muscle mass, muscle strength, muscle function

Author contributions. Naumenava Ya.L.: concept and organization of the study, collection of material, analysis of publications on the topic, general editing; Makhlina A.S.: analysis and statistical processing of the results and their presentation, discussion and conclusion, bibliography, approval of the article for publication; Haurlyenka D.I.: instrumental research, analysis of the research results, references; Bartnovskaya M.N., Demyanenko I.N.: collecting of the material, instrumental research, references.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the Director of the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology A.V. Rozhko and to the Head of Clinical and Diagnostic Laboratory of the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology Yu. I. Yarets.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Naumenava YaL, Makhlina AS, Haurlyenka DI, Bartnovskaya MN, Demyanenko IN. Sarcopenia: features of manifestation in patients with diabetes mellitus. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):26–34. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-03>

Введение

Сахарный диабет является одним из факторов, способствующих развитию саркопении. По данным литературных источников, распространенность СП у пациентов с СД 2 типа составляет от 15 до 97 % с учетом популяционного состава населения и методик исследования. Гликемия, превышающая целевые диапазоны компенсации СД, наличие диабетической нейропатии, диабетической нефропатии, избыточный вес способствуют прогрессированию снижения функциональных показателей мышц [1, 2, 3]. Согласно

рекомендациям Европейской группы по изучению СП, у пожилых людей (EWGSOP, 2010, 2018) СП представляет синдром, при котором происходит снижение не только мышечной массы (ММ), но и мышечной силы (МС), а также мышечной функции (МФ), что способствует ухудшению качества и продолжительности жизни [4]. Существуют многочисленные методики для оценки параметров, характеризующих СП. Так, для оценки ММ используется показатель окружности голени (ОГ), МС оценивается с помощью кистевой динамометрии, а МФ — по результатам теста

оценки скорости ходьбы на дистанцию 4 м [5]. Скрининг СП чаще всего проводится с использованием опросника SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rising from chair, Climbing stairs and Falls), оценивающего МФ с чувствительностью 4–10 % и специфичностью 94–99 % [6].

Определение ММ имеет первостепенное значение для диагностики СП. Ультразвуковое исследование мышц в настоящее время активно используется для определения ММ наряду с антропометрическим методом, двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией и биоимпедансным анализом и дает как количественную, так и качественную информацию о состоянии мышц [7]. СП и СД являются взаимно отягощающими заболеваниями, поэтому изучение СП у пациентов с СД и факторов, ассоциирующихся с ней, несомненно важно для сохранения качества жизни пациентов с СД.

Цель исследования

Провести оценку параметров саркопении и факторов, влияющих на них, у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное исследование, в которое включено 87 пациентов (29 мужчин — 33 % и 58 женщин — 67 %) с СД 1 типа (61 пациент — 70 %) и СД 2 типа (26 пациентов — 30 %) в возрасте от 21 до 61 года, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: пациенты в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом СД. В исследование не включены пациенты, получающие заместительную почечную терапию, с парезом нижних конечностей или гемипарезом вследствие инсульта, пациенты с гипо- или гипертиреозом, отеками нижних конечностей, пациенты с тяжелым обезвоживанием, пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, миозитами, кальцификацией и окостенением мышц, системными атрофиями, затрагивающими центральную нервную систему, и демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы.

Исследование включало определение антропометрических показателей: индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность голени (ОГ). Определение ИМТ проводилось по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = M/L^2 \text{ (кг/м}^2\text{)},$$

где М — масса тела, кг;

L — рост, м.

Для скрининга СП использован опросник SARC-F (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) с оценкой следующих показателей: подъем груза, ходьба по комнате, вставание с кровати, подъем по лестнице, падения в течение последнего года. Набранные 4 и более баллов по результатам опросника SARC-F считаются положительными и говорят о риске СП. Показатель ОГ (согласно критериям EWGSOP2, 2018) менее 31 см соответствует СП [8]. Кистевая динамометрия, измеряющая силу рук, оценивалась в килограммах посредством сжатия кистевого динамометра ДК-50. Критерием снижения МС является выжимание ручным динамометром менее 30 кг для мужчин и менее 20 кг для женщин. Оценка МФ проводилась с использованием теста оценки скорости ходьбы на дистанцию 4 м [9]. Оценка проводилась следующим образом: если время составило менее 4,82 с, присваивали 4 балла, 4,82–6,2 с — 3 балла, 6,21–8,7 с — 2 балла, более 8,7 с — 1 балл, не в состоянии выполнить задание — 0 баллов. Уровень HbA1c определен в соответствии со стандартом Национальной программы по стандартизации гликогемоглобина (National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP) [10, 11] методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Биохимическое исследование крови с определением показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП)) и креатинина выполнялось на автоматизированной системе Cobas 6000 закрытого типа для фотометрических тестов, модуль c501 (производства Roche Diagnostics GmbH, Германия). Для расчета скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-EPI были использованы следующие параметры: уровень креатинина, возраст, пол, раса [12]. Для определения микроальбуминурии (МАУ) использован метод иммунотурбидиметрии. Референсные значения МАУ — 0–20 мг/л в разовой порции мочи. Для количественной оценки выраженности симптомов диабетической нейропатии использована валидизированная диагностическая шкала Нейропатического дисфункционального счета (модифицированный вариант) (Neuropathy Disability Score modified — NDSm) [13], согласно которой сумма 3 балла и более позволяет заподозрить полиневропатию, сумма 3–5 баллов соответствует легкой полиневропатии, сумма 6–8 баллов — умеренной поли-

невропатии, сумма 9–10 баллов — выраженной полиневропатии. Ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц выполнялось в первой половине дня на ультразвуковом аппарате Aplio 500 (Canon Medical, Япония) с использованием конвексного датчика (частота — 1,0–6,0 МГц) в положении пациента лежа на спине. В протоколе исследования фиксировали толщину прямой мышцы бедра (musculus rectus femoris (VRF)), промежуточной широкой мышцы бедра (musculus vastus intermedius (MVI)), толщину кожно-мышечной складки (КМС) на уровне средней трети бедра [14]. Статистическая обработка массива данных выполнена с помощью статистической программы «Statistica», 10.0 (StatSoft, GS35F-5899H). Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные признаки, не имеющие приближения нормального распределения, оценивали с использованием методов непараметрической статистики — критериев χ^2 , Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и Вилкоксона. Средние величины представлены в формате медианы (Me) и квартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Для оценки качества бинарной классификации (для оценки диагностического теста, поиска точки отсечения) использовали ROC-анализ и для бинарного исхода — метод логистической ре-

грессии многофакторного анализа в программе MedCalc, v.11.6.0.0 (MedCalc Software Inc.). Для оценки степени независимого друг от друга влияния каждого из предикторов на значение переменной отклика применялся метод множественной линейной регрессии. В качестве критерия статистической достоверной значимости результатов рассматривается уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведена оценка клинико-лабораторных показателей обследуемых пациентов с СД (таблица 1). Было выявлено, что средний возраст пациентов составил 43 года и стаж СД — более 12 лет. Медиана HbA1c составила 7,99 (6,70; 9,20) % и показывает на отсутствие компенсации СД на момент госпитализации. Медиана рСКФ 105 (72,00; 114,00) мл/мин соответствует С1 стадии хронической болезни почек (ХБП) по классификации ХБП с учетом значения рСКФ [15]. Медиана МАУ 20 (10,00; 28,00) мг/л соответствует референсному значению. При проведении оценки липидного спектра установлено, что медиана ОХ составила 4,90 (4,40; 6,00) ммоль/л, ЛПНП — 2,80 (2,22; 3,50) ммоль/л, и это говорит о наличии дислипидемии.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов с СД

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the examined patients with DM

Параметр	Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
Возраст, лет	43,00	31,00	52,00
Стаж СД, лет	12,00	10,00	17,00
ИМТ, кг/м ²	26,00	22,00	31,00
ОТ, см	М	90,00	105,00
	Ж	80,50	98,00
Нв 1 с, %	7,99	6,70	9,20
МАУ, мг/л	20,00	10,00	28,00
рСКФ, мл/мин	105,00	72,00	114,00
ОХ, ммоль/л	4,90	4,40	6,00
ЛПВП, ммоль/л	1,58	1,21	1,88
ЛПНП, ммоль/л	2,80	2,22	3,50
ТГ, ммоль/л	1,24	0,87	2,14
Индекс NDSm, балл	1,00	0,00	3,00

При анализе антропометрических показателей установлено, что медиана ИМТ 26 (22,0; 31,00) кг/м² соответствует избыточному весу (у 59 % пациентов ИМТ менее 30 кг/м², у 41 % — более 30 кг/м²). Медиана ОТ у пациентов мужского пола составила 90 (82,00; 105,00) см, у женского — 80,50 (70,00; 98,00) см. Показатель ОТ, превышающий целевые показатели, отмечен у 56 % женщин и 44 % мужчин. Среднее значение индекса NDSm составило 1 балл. У 74 % обследованных пациентов с СД (согласно шкале NDSm) отсутствуют признаки диабетической нейропатии и у 26 % пациентов значение индекса NDSm — 3 и более баллов, что соответствует наличию признаков диабетической нейропатии.

Далее, анализируя оценочные параметры СП (таблица 2), мы определили, что, согласно

опроснику SARC-F, более 4 баллов отмечено у 4 % пациентов, что свидетельствует о риске СП. Медиана ОГ составила 36,00 (34,00; 39,00) см, причем у 89 % пациентов значение ОГ соответствует нормальной ММ независимо от ИМТ (у 58 % пациентов ИМТ менее 30 кг/м² и у 42 % — более 30 кг/м²; $p > 0,05$). У 11 % пациентов ОГ составила менее 31 см, что соответствует снижению ММ при отсутствии избытка массы тела (у 81 % пациентов ИМТ менее 30 кг/м²). Медиана МС у мужчин составила 40,00 (36,00; 45,50) кг, у женщин — 20,50 (18,00; 23,54) кг, причем у мужчин в 100 % случаев мышечная сила составила более 30 кг. У пациентов женского пола в 44 % случаев МС составила менее 20 кг и в 56 % случаев — более 20 кг.

Таблица 2. Характеристика оценочных параметров СП у обследованных пациентов с СД
Table 2. Characteristics of the estimated parameters of SP in the examined patients with DM

Параметр		Медиана	25-й перцентиль	75-й перцентиль
SARC-F, балл		0,00	0,00	1,00
ОГ, см		36,00	34,00	39,00
МС, кг	М	40,00	36,00	45,50
	Ж	20,50	18,00	23,54
МФ, балл		4,00	3,00	4,00

Среднее значение МФ (таблица 2), согласно тесту оценки скорости ходьбы на дистанцию 4 м, составило 4 балла. У 70 % пациентов с СД МФ составила более 4 баллов и у 30 % — менее 4 баллов. У пациентов со сниженной МФ ИМТ в 87 % случаев соответствовал избыточному весу и в 13 % случаев ИМТ составил менее 30 кг/м² ($p < 0,05$).

Оценка мышц на уровне бедра с использованием методики УЗИ показала, что медиана толщины MRF составила 20,3 (1,77; 2,34) см, медиана MVI — 2,12 (1,84; 2,40) см, медиана КМС — 6,04 (5,43; 6,52) см.

Далее, для анализа факторов, влияющих на параметры, определяющие СП, построена корреляционная матрица (таблица 3).

Таблица 3. Корреляционные коэффициенты взаимосвязи клинико-лабораторных характеристик обследованных пациентов и параметров, определяющих СП у пациентов с СД
Table 3. Correlation coefficients of the relationship between the clinical and laboratory characteristics of the examined patients and the parameters of the determining SP in patients with DM

Параметр	SARC-F, балл	ОГ, см	МС, кг	МФ, балл	MRF, см	MVI, см	КМС, см
Возраст, лет	0,18	0,07	0,18	-0,51*	0,32	0,35	0,13
Стаж СД, лет	0,21	-0,20	-0,59*	-0,14	0,13	-0,16	0,26
ИМТ, кг/м ²	0,03	0,77*	0,01	-0,60*	0,35	0,48*	0,83*
ОТ, см	0,04	0,62*	0,20	-0,55*	0,36	0,51*	0,69*
Нв 1 с, %	-0,32	-0,01	0,15	0,20	-0,07	0,01	-0,15

Окончание таблицы 3
End of Table 3

Параметр	SARC-F, балл	ОГ, см	МС, кг	МФ, балл	MRF, см	MVI, см	КМС, см
МАУ, мг/л	0,30	-0,37	0,15	-0,10	-0,07	-0,14	-0,43*
рСКФ, мл/мин	-0,36	-0,02	-0,06	0,48*	-0,004	-0,27	-0,20
ОХ, ммоль/л	0,17	-0,09	-0,26	-0,24	-0,06	-0,19	0,09
ЛПВП, ммоль/л	0,12	-0,23	-0,13	0,13	-0,22	-0,41	-0,41
ЛПНП, ммоль/л	0,09	-0,13	-0,36	-0,16	-0,12	-0,23	0,12
ТГ, ммоль/л	-0,07	0,15	0,16	-0,36	0,14	0,29	0,31
Индекс NDSm, балл	0,73*	-0,18	-0,49*	-0,32	-0,48*	-0,28	-0,06

*Статистическая значимость результатов при $p < 0,05$.

По результатам корреляционного анализа отмечена положительная взаимосвязь между количеством баллов по результатам опросника SARC-F и индексом NDSm ($r_s = 0,73$; $p < 0,05$). ОГ как показатель ММ положительно взаимосвязана с ИМТ ($r_s = 0,77$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,62$; $p < 0,05$). МС отрицательно связана со стажем СД ($r_s = -0,59$; $p < 0,05$), индексом NDSm ($r_s = -0,49$; $p < 0,05$). МФ достоверно положительно взаимосвязана с рСКФ ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$) и отрицательно — с возрастом пациентов с СД ($r_s = -0,51$; $p < 0,05$), ИМТ ($r_s = -0,60$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = -0,55$; $p < 0,05$). Толщина MRF отрицательно взаимосвязана с индексом NDSm ($r_s = -0,48$; $p < 0,05$). Толщина MVI достоверно положительно

взаимосвязана с ИМТ ($r_s = 0,48$; $p < 0,05$) и ОТ ($r_s = 0,51$; $p < 0,05$). Толщина КМС положительно взаимосвязана с ИМТ ($r_s = 0,83$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,69$; $p < 0,05$) и отрицательно — с МАУ ($r_s = -0,43$; $p < 0,05$). Достоверной взаимосвязи между показателями липидного спектра и параметрами, определяющими СП, не было получено ($p > 0,05$), однако отмечена положительная взаимосвязь ЛПВП с индексом NDSm ($r_s = 0,41$; $p < 0,05$).

На основании результатов корреляционного анализа для оценки степени влияния клинико-лабораторных показателей на МС проведен статистический анализ методом множественной линейной регрессии с пошаговым включением показателей в статистический анализ (таблица 4).

Таблица 4. Влияние клинико-лабораторных показателей на МС
Table 4. The influence of clinical and laboratory parameters on muscle strength

Показатель	Регрессионный коэффициент	p
Стаж, лет	-0,252	0,091
NDSm, балл	-0,639	0,001
Уровень значимости модели	R = 0,71, R ² = 0,51, скоррект. R ² = 0,47; F = 12,79; $p < 0,001$	

На основании полученных данных установлено, что в большей степени на МС оказывает влияние степень выраженности диабетической нейропатии по результатам шкалы NDSm. Применение методики ROC-анализа показало, что пороговое значение индекса NDSm составило более 1 балла (AUS — 0,876; $p < 0,001$; чувствительность — 82,35 % [95 % ДИ 56,6; 96,2], специфичность — 80,0 % [95 % ДИ 44,4; 97,5], $p = 0,001$).

Проводя статистический анализ степени влияния клинико-лабораторных показателей на МФ

методом множественной линейной регрессии (таблица 5) было определено, что в большей степени на МФ влияет возраст пациента с СД. Применяя методику ROC-анализа, было получено пороговое значение возраста пациента с СД более 41 года (AUS — 0,826; $p < 0,001$; чувствительность — 63,16 % [95 % ДИ 38,4; 83,7], специфичность — 100,0 % [95 % ДИ 63,1; 100,0], $p = 0,001$).

Корреляционный анализ взаимосвязи параметров, определяющих риск СП, приведен в таблице 6.

Таблица 5. Влияние клинико-лабораторных показателей на МФ
 Table 5. The influence of clinical and laboratory parameters on muscle function

Показатель	Регрессионный коэффициент	p
Возраст, лет	-0,395	0,040
ИМТ, кг/м ²	-0,780	0,059
ОГ, см	0,406	0,332
СКФ, мл/мин	0,191	0,282
Уровень значимости модели	R = 0,73, R ² = 0,53, скоррект. R ² = 0,45; F = 6,38; p < 0,001	

Таблица 6. Корреляционные коэффициенты взаимосвязи параметров, определяющих СП у пациентов с СД

Table 6. Correlation coefficients of interrelation of parameters determining SP in patients with DM

Параметр	SARC-F, балл	МС, кг	ОГ, см	МФ, балл	MRF, см	MVI, см	КМС, см
SARC-F, балл	1	-0,63*	-0,21	-0,51*	-0,31	-0,02	0,13
МС, кг	-0,63*	1	0,26	0,27	0,28	0,25	-0,11
ОГ, см	-0,21	0,26	1	-0,22	0,42	0,46*	0,70*
МФ, балл	-0,51*	0,27	-0,22	1	-0,29	-0,49*	-0,53*
MRF, см	-0,31	0,28	0,42	-0,29	1	0,74*	0,49*
MVI, см	-0,02	0,25	0,46*	-0,49*	0,74*	1	0,59*
КМС, см	0,13	-0,11	0,70*	-0,53*	0,49*	0,59*	1

*Статистическая значимость результатов при $p < 0,05$.

При анализе данных корреляционной матрицы взаимосвязи параметров, определяющих СП, у пациентов с СД отмечена отрицательная взаимосвязь между количеством оценочных баллов по результатам опросника SARC-F и МС ($r_s = -0,63$; $p < 0,05$), МФ ($r_s = -0,51$; $p < 0,05$). Толщина MVI положительно взаимосвязана с ОГ ($r_s = 0,46$; $p < 0,05$), толщиной MRF ($r_s = 0,74$; $p < 0,05$), толщиной КМС ($r_s = 0,59$; $p < 0,05$) и отрицательно с МФ ($r_s = -0,49$; $p < 0,05$). Толщина MRF положительно взаимосвязана с толщиной MVI ($r_s = 0,74$; $p < 0,05$) и толщиной КМС ($r_s = 0,49$; $p < 0,05$).

Оценка критериев, определяющих СП (согласно рекомендациям EWGSOP1, 2010), показывает, что у 7 % обследованных пациентов с СД снижение ММ и МС подтверждает наличие СП [4]. Согласно рекомендациям EWGSOP2 (2018), СП, оцененная по степени снижения МС, определена у 44 % пациентов с СД [8]. По результатам исследования, на ММ у пациентов с СД влияет степень избытка массы тела. Однако данная зависимость неоднозначна вследствие индивидуальных возрастных особенностей композиционного состава

тела и наличия СД. Фактором, способствующим снижению МС у пациентов с СД, наряду со стажем СД, является степень выраженности диабетической нейропатии (более 1 балла по шкале NDSm). Это согласуется с исследованиями, показывающими наличие корреляционной связи между изменением МС нижних конечностей и суммой баллов по шкале NDS [16, 17]. Возраст пациента с СД более 41 года и ИМТ, соответствующий избыточному весу (у 87 % пациентов ИМТ более 30 кг/м²), способствуют снижению МФ. Это соответствует возрастным изменениям качественных и количественных характеристик мышечной ткани, а также снижению физической активности с возрастом. Многочисленные работы посвящены возможности использования УЗИ различных групп скелетных мышц как достоверного метода оценки ММ [5, 14, 18].

По результатам данного исследования у пациентов с СД отмечено наличие достоверной взаимосвязи между толщиной MVI и КМС на уровне бедра и ММ. Верификация снижения ММ у пациентов с СД, подтвержденная с помощью УЗИ

мышц на уровне бедра, является перспективной методикой оценки ММ. Актуальность проблемы СП у пациентов с СД формулирует задачи дальнейшей разработки методологических аспектов и эталонных значений примененной в исследовании методики УЗИ.

Заключение

Вероятность СП, оцененная по степени снижения МС, отмечена у 44 % пациентов с СД и зависит от стажа СД и степени выраженности

диабетической нейропатии. МФ, согласно тесту оценки скорости ходьбы на дистанцию 4 м, снижена у 30 % пациентов с СД и связана с возрастом пациента (более 41 года) и избыточным весом. Снижение ММ отмечена у 11 % пациентов с СД и зависит от композиционного состава тела. Толщина MVI и КМС на уровне бедра (по результатам УЗИ) достоверно взаимосвязана с ММ. Использование УЗИ скелетных мышц на уровне бедра является перспективной методикой оценки СП у пациентов с СД.

Список литературы / References

1. Онучина Ю.С., Гурьева И.В. Взаимосвязь саркопении и сахарного диабета типа 2. *Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение*. 2018;7(4):32-41. DOI: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14004>
Onuchina YuS, Guryeva IV. The relationship of sarcopenia and type 2 diabetes. *Endocrinology: News. Opinions. Training*. 2018;7(4):32-41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2018-14004>
2. Fung FY, Koh YLE, Malhotra R, et al. Prevalence of and factors associated with sarcopenia among multi-ethnic ambulatory older Asians with type 2 diabetes mellitus in a primary care setting. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):122. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1137-8>
3. Соколова А.В., Климова А.В., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. Оценка влияния терапии метформином на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4331. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4331>
Sokolova AV, Klimova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4331. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4331>
4. Сафонова Ю.А., Торопцова Н.В. Частота и факторы риска саркопении у людей старших возрастных групп. *Клиническая*. 2022;16(2):40-47. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>
Safonova YuA, Toroptsova NV. Frequency and risk factors of sarcopenia in the elderly people. *The Clinician*. 2022;16(2):40-47. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2022-16-2-K661>
5. Ерохина А.С., Голованова Е.Д., Милосердов М.А. Роль ультразвуковой оценки мышечной массы в диагностике саркопении у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):57-64. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2699>
Erokhina AS, Golovanova ED, Miloserdov MA. Ultrasound assessment of muscle mass in the diagnosis of sarcopenia in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(3):57-64. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2699>
6. Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Ефремова А.О., Никитинская О.А. Диагностическая значимость опросника SARC-F и тестов оценки мышечной силы для выявления саркопении у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):678-682. DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-678-682>
Toroptsova NV, Dobrovolskaya OV, Efremova AO, Nikitinskaya OA. Diagnostic value of the SARC-f questionnaire and muscle strength tests for the detection of sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):678-682. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-678-682>
7. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л., Мирная С.С., Мельниченко Г.А. Саркопения глазами эндокринолога. *Остеопороз и остеопатии*. 2019;22(4):19-26. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo12465>
Mokrysheva NG, Krupinova JA, Volodicheva VL, Mirnaya SS, Melnichenko GA. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2019;22(4):19-26. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14341/osteo12465>
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, Cooper C, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
9. Ткачева О.Н. Клинические тесты в гериатрии: Методические рекомендации. М.: Прометей, 2019. 62 с.
Tkacheva ON. Clinical tests in geriatrics: Guidelines. Moscow: Prometheus, 2019. 62 p. (In Russ.).
10. American Diabetes Association Standarts of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(1):11-61. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc10-S011>
11. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
12. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. For the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604-612. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
13. Храмылин В.Н., Строков И.А., Давыдов О.С., Чурюканов М.В. Диагностика диабетической полиневропатии в первичном звене здравоохранения. *Российский журнал боли*. 2021;19(2):47-59. DOI: <https://doi.org/10.17116/pain20211902147>
Khramilin VN, Davydov OS. Painful diabetic polyneuropathy: evidence-based diagnosis and treatment. *Russian Journal of Pain*. 2021;19(4):44-59. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/pain20211902147>
14. Perikisas S, Baudry S, Bauer J, Beckwée D, De Cock AM, Hobbelen H. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *European Geriatric Medicine Society*. 2018;9:739-757. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41999-018-0104-9>
15. Shafi T, Levey AS. Measurement and Estimation of Residual Kidney Function in Patients on Dialysis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(1):93-104. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.09.001>
16. Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H. Muscle weakness: a progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes*. 2006;55(3):806-812. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-1237>

17. Bus SA, Yang QX, Wang JH, Smith MB, Wunderlich R, Cavanaghet PR. Intrinsic muscle atrophy and toe deformity in the diabetic neuropathic foot: a magnetic resonance imaging study. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1444-1450. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.8.1444>

18. Tang X, Huang L, Yue J, Qiu L. Quantitative estimation of muscle mass in older adults at risk of sarcopenia using ultrasound: a cross-sectional study. *Quant Imaging Med Sur*. 2022;12(4):2498-2508. DOI: <https://doi.org/10.21037/qims-21-685>

Информация об авторах / Information about the authors

Навменова Яна Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; заведующий отделением эндокринологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>
e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Махлина Елена Семеновна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>
e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Гавриленко Дмитрий Иванович, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>
e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com

Бортновская Мария Николаевна, врач-эндокринолог, У «Гомельский областной эндокринологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8333-6254>
e-mail: mbortnovskaya@mail.ru

Демьяненко Илона Николаевна, заведующий приемным отделением ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6967-6589>
e-mail: ilona_Demyanenko@mail.ru

Yana L. Naumenava, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.1 with the Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University; Head of the Department for Endocrinology of Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7033-719X>
e-mail: yano4ka.n@mail.ru

Alena S. Makhlina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.1 with the Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1251-1962>
e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Dzmitry I. Haurilenka, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Functional Diagnostics of the Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-6164>
e-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com

Maryia N. Bartnovskaya, Endocrinologist at Gomel Regional Endocrinological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8333-6254>
e-mail: mbortnovskaya@mail.ru

Ilona N. Demyanenko, Head of the Admissions Department of Gomel City Clinical Emergency Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6967-6589>
e-mail: ilona_Demyanenko@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Махлина Елена Семеновна
e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Alena S. Makhlina
e-mail: mahlina.elena@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 07.07.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 09.10.2023

Принята к публикации / Revised 23.11.2023

УДК 616-007-053.1-053.3-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-04>

Сравнительный анализ структуры врожденных пороков развития у новорожденных

О. А. Зайцева, Л. С. Сергейчик

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести аналитическую оценку структуры врожденных пороков у новорожденных, родившихся в 2017 и 2021 гг. в больничной организации здравоохранения, учитывая при этом анамнез матерей как возможную причину формирования порока развития у плода.

Материалы и методы. Ретроспективно был проведен анализ 90 историй развития новорожденных, рожденных за период с января по декабрь 2017 г. (первая группа), и 100 историй развития новорожденных, родившихся с января по декабрь 2021 г. (вторая группа) в родильном доме учреждения «Гомельская областная клиническая больница».

Результаты. Лидирующее место среди врожденных пороков развития (ВПР) в двух исследуемых группах занимают врожденные пороки сердца (ВПС) и пороки мочевыделительной системы. В группе новорожденных с ВПР, родившихся в 2017 г., преобладали мальчики (60 %), в 2021 г. — девочки (58 %). Матери детей из первой группы сравнения чаще проживали в городах (77,7 %). При анализе экстрагенитальной патологии матерей были получены данные, что матери детей первой исследуемой группы чаще всего страдали сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями, заболеваниями мочевыводящей системы. У матерей детей второй группы сравнения на первое место вышли сопутствующие хронические заболевания. Структура заболеваний матерей во время беременности разнообразна, но единственным статистически значимым показателем явилась инфекция COVID-19, которой болели матери во время беременности в 2021 г. Данные установления диагноза ВПР у плода путем УЗИ-обследования беременной являются статистически незначимыми, вывод об улучшении или ухудшении качества ранней диагностики ВПР сделать нельзя. Процент диагностики ВПР пренатально в 2017 и 2021 гг. составил 33,3 и 40 % соответственно.

Среди ВПС в процентном содержании лидирующее место в обеих группах занимает дефект межжелудочковой перегородки — 67,7 и 51 %. В структуре пороков мочевыделительной системы статистически значимым пороком является дистопия почки в 2021 г. (28 %). При анализе пороков развития опорно-двигательной системы все показатели были статистически незначимыми.

Заключение. В результате проведенного анализа установлено, что устойчивое лидерство среди ВПР принадлежит ВПС и ВПР мочевыводящей системы. Частота диагностики ВПР у плода путем УЗИ-обследования беременных остается на достаточно низком уровне. Хронические заболевания матери, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной и мочевыводящей системы, перенесенный матерью COVID-19 во время беременности могут быть возможной причиной формирования ВПР у плода.

Ключевые слова: врожденный порок развития, беременность, мать, новорожденный

Вклад авторов. Зайцева О.А., Сергейчик Л.С.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зайцева ОА, Сергейчик ЛС. Сравнительный анализ структуры врожденных пороков развития у новорожденных. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):35–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-04>

Comparative analysis of the structure of congenital malformations in newborns

Olga A. Zaitseva, Lilia S. Sergeychik

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To conduct an analytical assessment of the pattern of congenital malformations in newborns born in 2017 and 2021 in a hospital-based healthcare organization, taking into account the anamnesis of mothers as a possible cause of the formation of a malformation in the fetus.

Materials and methods. A retrospective analysis of 90 developmental histories of newborns delivered between January and December 2017 (first group) and 100 histories of newborns born between January and December 2021 (second group) in the maternity hospital of the Gomel Regional Clinical Hospital was conducted.

Results. The leading place among congenital malformations (CM) in the studied two groups is occupied by congenital heart defects (CHD) and defects of the urinary system. In the group of newborns with CM delivered in 2017, boys (60%) prevailed, in 2021 — girls (58%). Mothers of the children from the first comparison group were more likely to live in cities (77.7%). When analyzing the extragenital pathology of mothers, data were obtained that the mothers of the children of the first study group most often suffered from cardiovascular, endocrine diseases, diseases of the urinary system. In mothers of the children of the second comparison group, concomitant chronic diseases came out on top. The structure of maternal diseases during pregnancy is diverse, but the only statistically significant indicator was COVID-19 infection, which affected the mothers during pregnancy in 2021. The data on the diagnosis of CM in the fetus by ultrasound examination of a pregnant woman are statistically insignificant, it is impossible to draw a conclusion about the improvement or deterioration of the quality of early diagnosis of CM. The percentage of diagnosis of CM prenatally in 2017 and 2021 was 33.3 and 40%, respectively.

Among CHD in percentage, the leading place in both groups is occupied by a defect of the interventricular septum — 67.7 and 51%. In the structure of defects of the urinary system, a statistically significant defect is kidney dystopia in 2021 (28%). When analyzing malformations of the musculoskeletal system, all indicators were statistically insignificant.

Conclusion. As a result of the analysis, it was found that the stable leadership among the CM belongs to the CHD and the CM of the urinary system. The frequency of diagnosis of CM in the fetus by ultrasound examination of pregnant women remains at a fairly low level. Chronic diseases of mother, diseases of the cardiovascular system, endocrine and urinary system, COVID-19 suffered by mother during pregnancy may be a possible cause of the formation of CM in the fetus.

Keywords: congenital malformations, pregnancy, mother, newborn

Author contributions. Zaitseva O.A, Sergeychik L.S.: research concept and design, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zaitseva OA, Sergeychik LS. Comparative analysis of the structure of congenital malformations in newborns. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):35–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-04>

Введение

Врожденный порок развития — это морфологический дефект органа, тела, возникающий в результате нарушения внутриутробного развития эмбриона и стойкого нарушения морфогенеза (органогенеза), сопровождающийся выраженными нарушениями функций органов, выявляемый у новорожденных [7]. Врожденные пороки развития представляют одну из актуальных проблем здравоохранения и государства в целом, так как имеют значимый удельный вес в структуре причин младенческой смертности, детской инвалидности и относятся к числу наиболее серьезных отклонений в состоянии здоровья детей [1]. Появление на свет ребенка с врожденными

дефектами развития всегда болезненно для семьи, часто это происходит неожиданно для родителей, тема непредвиденного рождения ребенка с пороками развития — одна из самых тяжелых в неонатологии. По данным Всемирной организации здравоохранения и сведениям Национального американского центра по ВПР, число детей с врожденной патологией не имеет тенденции к снижению [2]. По информации ВОЗ, за последние 5 лет дети, рожденные с внутриутробными пороками развития, составляют 4–6 %, а смертность среди этой категории новорожденных достигает до 40–50 % [12]. Исследованиями установлено, что в структуре детской инвалидности ВПР составляют 42,4–56,2 %, а среди умерших детей, незави-

симо от возраста, первое место занимают пороки сердечно-сосудистой системы (ССС) (34,6 %), затем — множественные пороки развития плода (МПП) (19,4 %) и пороки центральной нервной системы (ЦНС) (17,7 %) [8, 11, 12].

В структуре ранней неонатальной смертности ВПР занимают 2–3-е место. Сохраняющаяся достаточно высокая частота врожденных дефектов, и прежде всего, тех, которые резко снижают жизнеспособность ребенка и возможность его социальной адаптации, требует поиска и выяснения причин их возникновения с целью их своевременной коррекции и профилактики [3].

Следует указать, что не все пороки развития выявляются в момент рождения младенца. Некоторые определяются позже, к двум годам жизни аномалии диагностируются у 6 % детей, к пяти годам — у 8 % детей и 2 % диагностируются у детей старшего возраста [4, 5, 13]. В настоящее время профилактику врожденных болезней плода разделяют на первичную и вторичную. Первичная профилактика направлена на оздоровление окружающей среды и на принятие ряда мер по улучшению здоровья родителей перед и во время предстоящей беременности [6, 7]. Совершенствование методов антенатальной диагностики, скрининг беременных на наличие ВПР, внедрение современных перинатальных технологий являются главными условиями снижения перинатальной смертности [5, 8, 9, 12, 14].

Цель исследования

Провести аналитическую оценку структуры врожденных пороков у новорожденных, родившихся в 2017 и 2021 гг. в больничной организации здравоохранения, учитывая при этом анамнез матерей как возможную причину формирования порока развития у плода.

Материалы и методы

Дизайн исследования — ретроспективное, поперечное. Критерий включения: наличие ВПР у новорожденного. Авторами был проведен ретроспективный анализ 90 историй развития новорожденных, рожденных за период с января по декабрь 2017 г. (первая группа), и 100 историй развития новорожденных, родившихся с января по декабрь 2021 г. (вторая группа) в родильном доме учреждения «Гомельская областная клиническая больница». При сборе информации учитывались следующие данные: возраст матери и отца, семейное положение, место жительства, паритет беременности и родов, срок гестации, заболевания матери во время беременности,

экстрагенитальная патология, пол ребенка, способ родоразрешения, оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, масса ребенка при рождении, данные УЗИ-исследования беременных, наличие ВПР у новорожденных.

Все полученные данные заносились в электронную базу данных и обрабатывались с помощью программ Microsoft Excel, 2016, «Statistica», 10.0. Сравнительный анализ долевых показателей проводился с использованием точного критерия Фишера. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди всех ВПР у детей первой группы сравнения преобладали ВПС — 34 ребенка (37,8 %) и врожденные пороки мочевыводящей системы — 31 ребенок (34,5 %). Реже встречались такие аномалии, как ВПР опорно-двигательного аппарата — 7 детей (7,8 %), комбинированные пороки развития — 7 (7,8 %), к прочим отнесены синдром Дауна — 2 ребенка (2,2 %), гемангиомы кожных покровов — 2 ребенка (2,2 %), крипторхизм — 1 новорожденный (1,1 %), киста брюшной полости — 1 ребенок (1,1 %), гипоплазия и деформация ушной раковины с атрезией слухового прохода — у 1 ребенка (1,1 %), врожденная киста яичника — у 1 новорожденного (1,1 %), Spina bifida — у 1 ребенка (1,1 %), множественные гемангиомы туловища, конечностей, печени — у 1 новорожденного (1,1 %), синдром Казабаха – Мерритт — у 1 ребенка (1,1 %).

В 2021 г. структура ВПР выглядела следующим образом (вторая группа сравнения): лидирующее место также занимали ВПС — 53 ребенка (53 %), $p < 0,05$ при сравнении с 2017 г., и ВПР мочевыводящей системы — 21 ребенок (21 %), $p < 0,05$, заболевания опорно-двигательного аппарата наблюдались у 10 детей (10 %), $p > 0,05$, статистически незначимая величина, комбинированные пороки развития — у 2 детей (2 %), прочие ВПР: расщелина верхней губы и твердого неба — у 3 новорожденных (3 %), киста брюшной полости — у 3 детей (3 %), кисты яичника, печени, селезенки — по 1 ребенку (3 %), аномалии жаберной дуги с атрезией наружного слухового прохода — у 1 новорожденного (1 %), гипоплазия легкого — у 1 ребенка (1 %), лобарная голопрозэнцефалия — 1 ребенок (1 %), гемангиома печени — 1 новорожденный (1 %), прерывание нижней полой вены с впадением в непарную — у 1 ребенка (1 %). Данные представлены на рисунке 1.

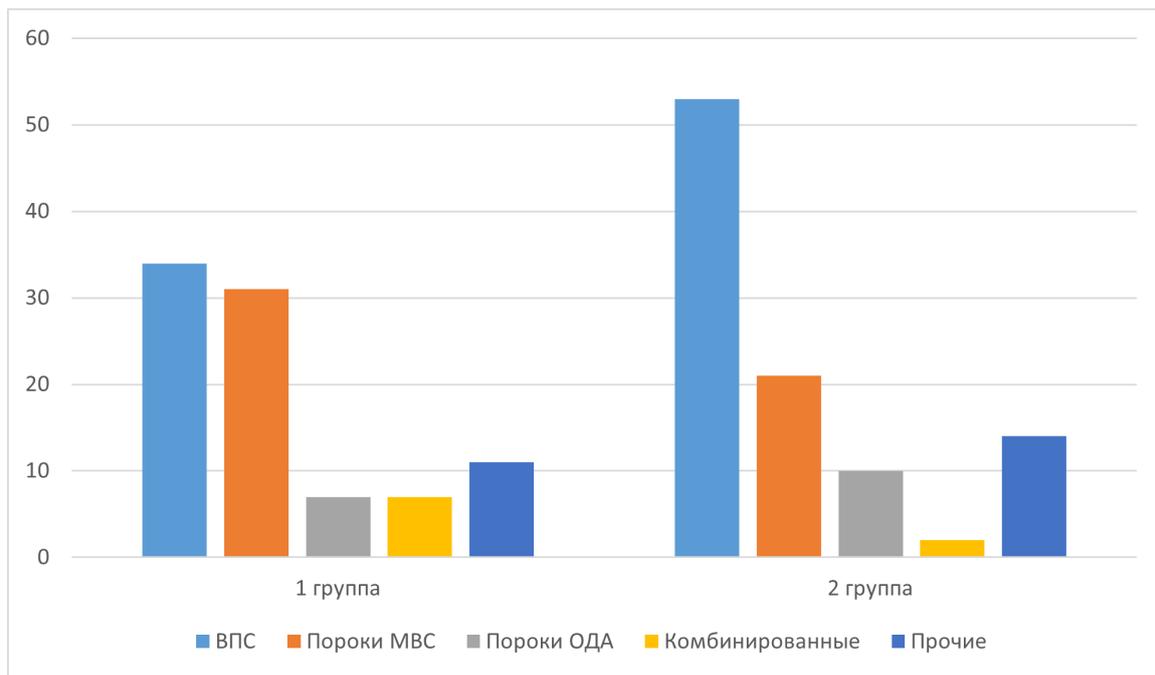


Рисунок 1. Структура врожденных пороков развития у новорожденных (абсолютные числа)
Figure 1. The structure congenital malformations in newborns (absolute numbers)

В первой группе сравнения среди детей с ВПР преобладали мальчики — 54 ребенка (60 %), девочек было 36 (40 %). В 2021 г. (вторая группа) мальчиков было 42 (42 %), $p < 0,05$, показатель статистически значимый, преобладали девочки — 58 новорожденных (58 %).

В первой исследуемой группе чаще ВПР наблюдались у детей, матери которых проживали в городе — 70 человек (77,7 %), чем у детей, матери которых проживали в сельской местности — 20 женщин (22,3 %). В 2021 г. во время беременности в городе проживали 47 матерей (47 %), $p < 0,01$, в сельской местности — 53 человека (53 %).

Естественным путем в первой группе сравнения было родоразрешено 57 женщин (63,3 %), оперативным — 33 (36,7 %).

В 2021 г. 58 матерей (58 %) родили естественным путем, 42 женщины (42 %) родоразрешены путем кесарева сечения.

И в первой, и во второй группах наиболее часто ВПР встречались у детей, рожденных матерями в возрасте 25–35 лет. В первой исследуемой группе этот показатель составил 54 ребенка (60 %), в возрасте матерей 18–24 года — 19 детей (21,1 %), матерями старше 35 лет было рождено 15 детей (16,7 %), до 18 лет — 2 ребенка (2,2 %). Во второй группе сравнения матерями в возрасте 25–35 лет были рождены 65 малышей (65 %), величина при сравнении с 2017 г. статистически не значимая, $p > 0,05$; в возрасте 18–24 года — 18 (18 %), старше 35 лет — 16 детей (16 %), в возрасте матери до 18 лет — 1 новорожденный (1 %).

Наиболее часто встречающийся возраст отцов детей с ВПР и в первой, и во второй группах был также 25–35 лет. В первой группе сравнения от отцов в этом возрасте родилось 50 детей (55,5 %), от отцов старше 35 лет — 25 новорожденных (27,7 %), 18–24 года — 10 детей (11,3 %), от отцов до 18 лет — 3 ребенка (3,3 %). Нет данных об отце у 2 новорожденных (2,2 %). Во второй исследуемой группе структура возраста отцов была следующей: возраст отцов 25–35 лет — 53 ребенка (53 %), $p > 0,05$; старше 35 лет — 25 детей (25 %), 18–24 года — 14 новорожденных (14 %), нет данных об отце — 8 детей (8 %).

Важным фактором риска развития ВПР у детей являются соматические заболевания матери (экстрагенитальная патология) и отягощенное течение беременности.

Структура экстрагенитальной патологии матерей первой анализируемой группы выглядела следующим образом: заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдались у 20 женщин (22,2 %), эндокринные заболевания — у 23 (25,7 %), заболевания мочевыводящей системы — 16 матерей (17,7 %), не было экстрагенитальной патологии у 31 женщины (34,4 %). При анализе состояния здоровья матерей детей из второй группы сравнения получены следующие результаты: заболевания сердечно-сосудистой системы наблюдались у 8 женщин (8 %), $p < 0,01$, эндокринной системы — у 14 матерей (14 %), $p < 0,05$, мочевыводящей системы — у 7 женщин

(7 %), $p < 0,05$, сочетанная патология была выявлена у 12 (12 %), хронические заболевания — у 18 женщин (18 %), $p < 0,01$, носительство инфекций выявлено у 7 (7 %), у 5 матерей (5 %)

наблюдались врожденные пороки развития, не имели экстрагенитальной патологии 29 женщин (29 %), $p > 0,05$. Структура патологии матерей представлена на рисунке 2.

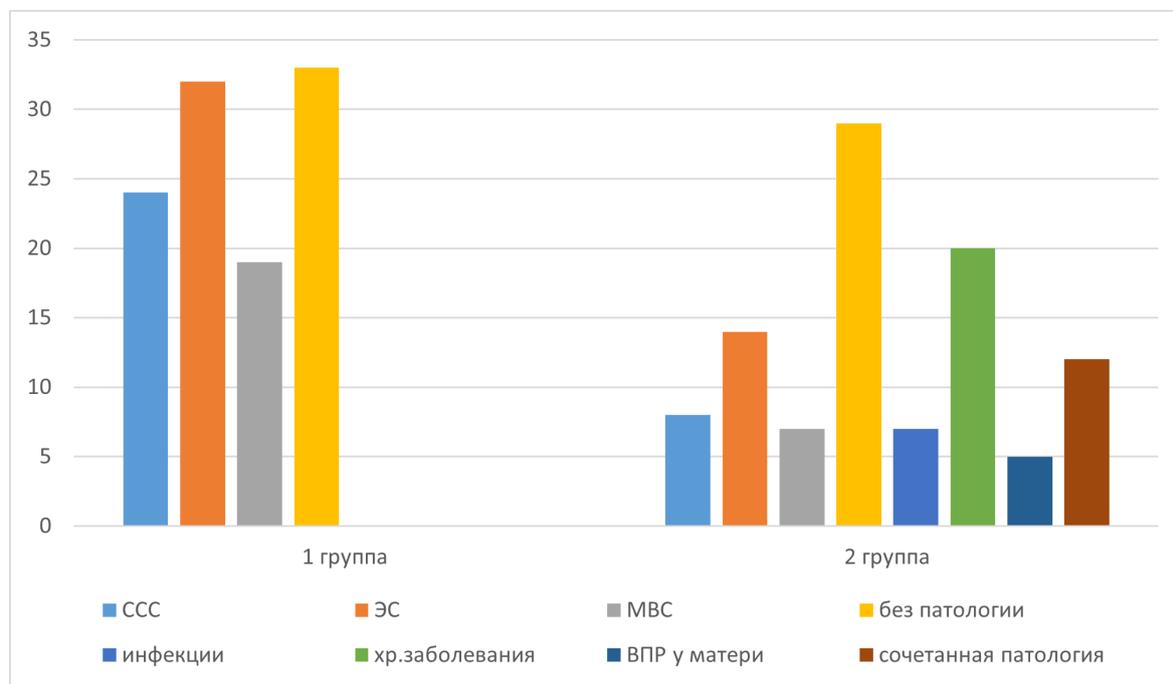


Рисунок 2. Структура экстрагенитальной патологии матерей (абсолютные числа)
Figure 2. Structure of maternal extragenital pathology (absolute numbers)

Особенности течения беременности, факторы, отягощающие ее, также имеют место в формировании ВПР у плода. В первой анализируемой группе во время беременности кольпит наблюдался у 27 матерей (30 %), угроза прерывания беременности на разных сроках была у 13 (14,4 %), анемия — у 28 (31,2 %), ОРИ во время беременности переболели 11 женщин (12,2 %), беременность протекала без патологии у 11 женщин (12,2 %). В 2021 г. (вторая группа) структура отягощающих беременность факторов выглядела следующим образом: кольпит — 23 женщины (23 %), $p > 0,05$; угроза прерывания беременности — 7 матерей (7 %), $p > 0,05$; анемия — 21 беременная (21 %), ОРИ переболели 22 матери (22 %), $p > 0,05$; коронавирусной инфекцией на разных сроках беременности — 11 женщин (11 %), $p < 0,01$; патологии во время беременности не выявлено у 16 матерей (16 %), $p > 0,05$. Данные об осложнениях во время беременности представлены на рисунке 3.

И в первой, и во второй исследуемых группах преобладают дети, рожденные в сроке гестации 37–42 недели. В первой группе количество детей, рожденных в этом сроке, составило 86 (95,5 %), в сроке гестации до 37 недель — 4 ребенка (4,5 %).

Во второй исследуемой группе количество детей, рожденных в сроке 37–42 недели, составило 99 новорожденных (99 %), 1 ребенок (1 %) был рожден в сроке до 37 недель.

В исследовании учитывался также месяц рождения ребенка. Первая группа: в сентябре – ноябре родилось 27 детей (30 %), в январе, феврале и декабре 2017 г. — 22 ребенка (24,4 %), марте – мае — 23 (25,6 %), июне – августе — 18 (20 %). Вторая группа: в сентябре – ноябре родилось 33 ребенка (33 %), в январе, феврале и декабре 2021 г. — 16 детей (16 %), в марте – мае — 25 (25 %), июне – августе — 26 (26 %).

В обеих группах сравнения большинство новорожденных имели достаточную массу тела. В первой группе показатель веса распределялся следующим образом: достаточная масса тела (2500–3999 г) — у 84 детей (93,4 %), низкая (1500–2499 г) — у 1 ребенка (1,1 %), большая (4000 г и более) — у 5 детей (5,5 %). Во второй исследуемой группе показатели разительно не отличались: достаточную массу тела имели 87 малышей (87 %), низкая была у 3 детей (3 %), большая — у 10 новорожденных (10 %).

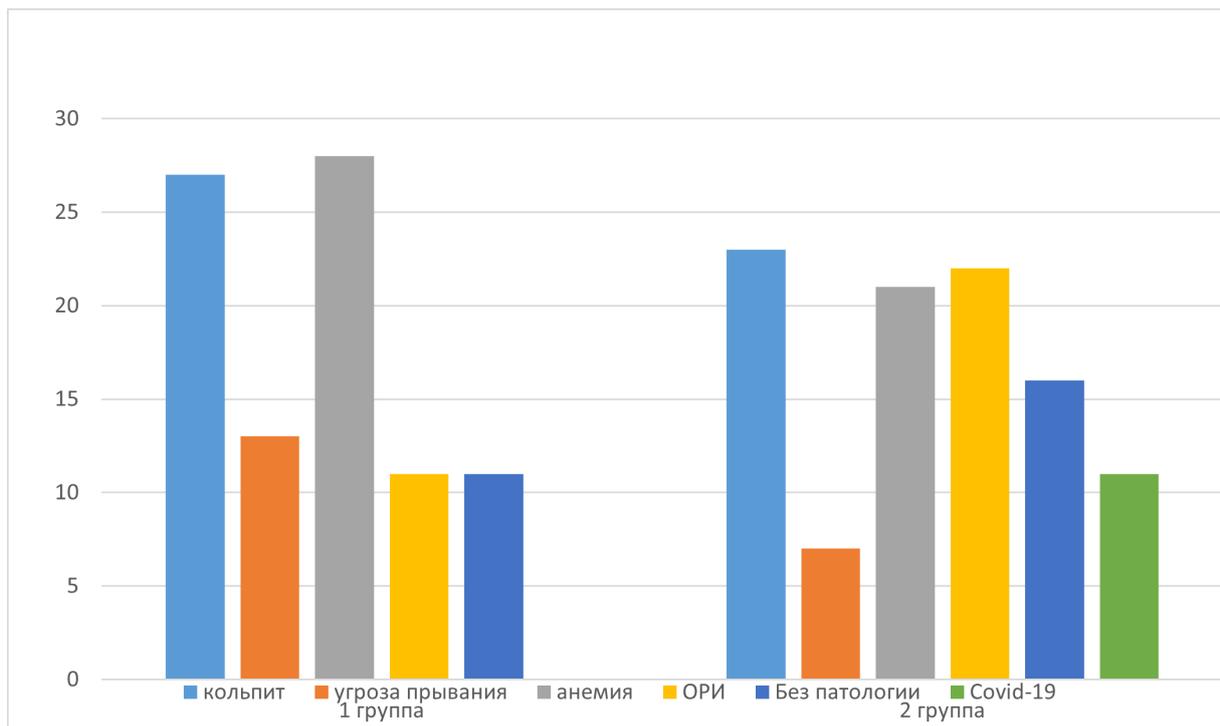


Рисунок 3. Структура осложнений течения беременности (абсолютные числа)
Figure 3. Structure of pregnancy complications (absolute numbers)

Состояние детей при рождении, учитывая оценки по шкале Апгар: в первой группе сравнения умеренная асфиксия при рождении отмечалась у 7 новорожденных (7,7 %), асфиксии при рождении не имели 83 ребенка (92,3 %). Во второй группе в состоянии умеренной асфиксии родились 2 ребенка (2 %), 98 детей (98 %) имели высокие оценки по шкале Апгар (8 и выше баллов на первой минуте жизни), $p > 0,05$.

В полном объеме во время беременности в 2017 г. были обследованы 89 матерей (98,9 %), не стояла на учете и не была обследована 1 женщина (1,1 %). Во второй группе сравнения полностью были обследованы все 100 женщин (100 %). В 2017 г. ВПР до рождения при помощи УЗИ-сканирования был диагностирован 30 детям (33, 3%), у 60 детей (66,7 %) признаков формирования ВП обнаружено не было. Во второй группе показатель успешной пренатальной диагностики порока составил 40 % (40 детей), у 60 детей (60 %), пренатально порок не выявлен, $p > 0,05$.

По полученным результатам установлено, что наиболее часто встречающимися пороками развития являются врожденные пороки сердца, мочевыводящей системы, опорно-двигательного аппарата.

Структура ВПС в группах выглядела следующим образом. В первой группе сравнения: дефект межжелудочковой перегородки — 23 ребенка (67,7 %) от общего числа врожденных пороков

сердца (34 человека), дефект межпредсердной перегородки — 6 детей (17,7 %), комбинированные пороки сердца — 4 ребенка (11,7 %), стеноз легочной артерии — 1 новорожденный (2,9 %).

В 2021 г. (вторая группа сравнения) дефект межжелудочковой перегородки отмечался у 27 детей (51 %) от общего количества детей с ВПС (53 ребенка), $p > 0,05$; дефект межпредсердной перегородки — у 8 новорожденных (15 %), $p > 0,05$; комбинированные пороки сердца — у 8 новорожденных (15 %), $p > 0,05$; пороки развития аорты — у 9 детей (17 %), миксома была диагностирована у 1 ребенка (2 %). Структура ВПС представлена на рисунке 4.

Анализ структуры ВПР мочевыводящей системы уже проводился в Гомельской области в 2020 г. [10]. Нами же были получены следующие данные. В первой группе сравнения наиболее частым пороком мочевыводящей системы было удвоение почки — 8 (25,8 %) детей от общего числа детей с пороком мочевыделительной системы (31 новорожденный), агенезия почки — 7 (22,6 %), гипоспадия — 6 новорожденных мужского пола (19,4 %), гидронефроз — 5 пациентов (16,2 %); прочие: гипоплазия почки — у 2 детей (6,4 %), пиелэктазия — у 2 (6,4 %), кистозная дисплазия — у 1 новорожденного (3,2 %).

Во второй группе сравнения структура ВПР мочевыводящей системы выглядела так: дистопия почки — у 6 новорожденных (28 %),

$p < 0,05$; агенезия почки — у 4 (19 %), $p > 0,05$; удвоение почки — у 4 детей (19 %), $p > 0,05$; гидронефроз — у 4 (19 %), $p > 0,05$; гипоспадия — у 1 мальчика (5 %); прочие: подковообразная почка — у 1 ребенка (5 %), обструктив-

ный мегауретер — у 1 (5 %). Общее количество детей с пороками развития мочевыводящей системы в этой группе — 21 человек. Данные о пороках развития мочевыводящей системы представлены на рисунке 5.

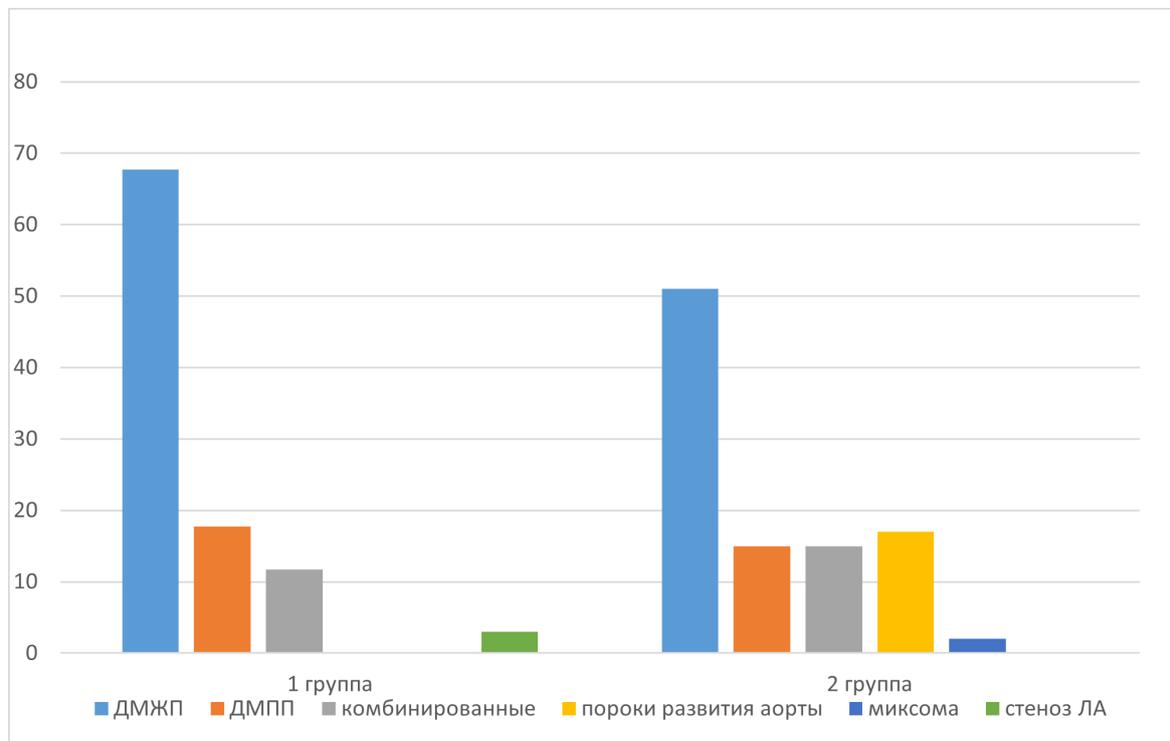


Рисунок 4. Структура врожденных пороков сердца (процентное содержание)
Figure 4. Structure of congenital heart defects (percentage)

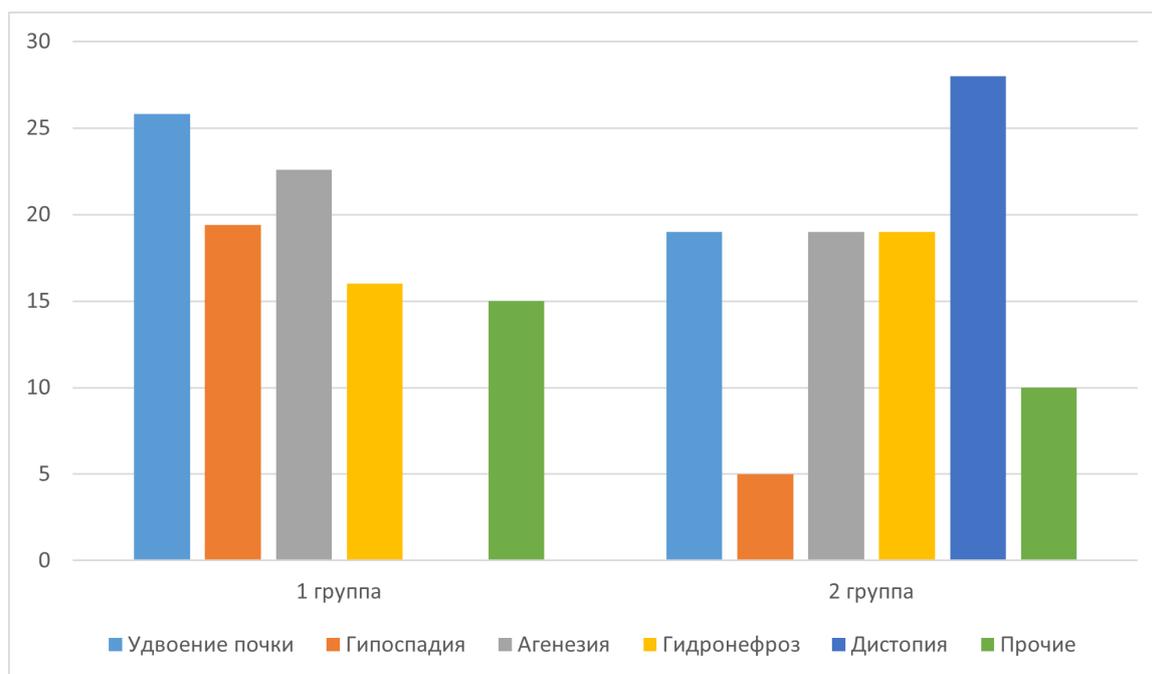


Рисунок 5. Структура пороков мочевыделительной системы (процентное содержание)
Figure 5. Structure of malformations of the urinary system (percentage)

Общее количество детей с ВПР опорно-двигательной системы в первой группе сравнения составило 7 новорожденных. Структура пороков была следующей: косолапость наблюдалась у 5 детей от общего количества детей с пороками ОДА (71,4 %), у 2 детей была полидактилия: 1 новорожденный имел добавочные пальцы кисти (14,3 %), 1 — добавочные пальцы стопы (14,3 %).

Во второй группе сравнения детей с пороками опорно-двигательной системы было 10 человек. Косолапость отмечалась у 3 новорожденных (30 %), $p > 0,05$; полидактилия кисти была выявлена у 5 детей (50 %), $p > 0,05$; клинодактилия — у 2 (20 %). Структура пороков ОДА представлена на рисунке 6.

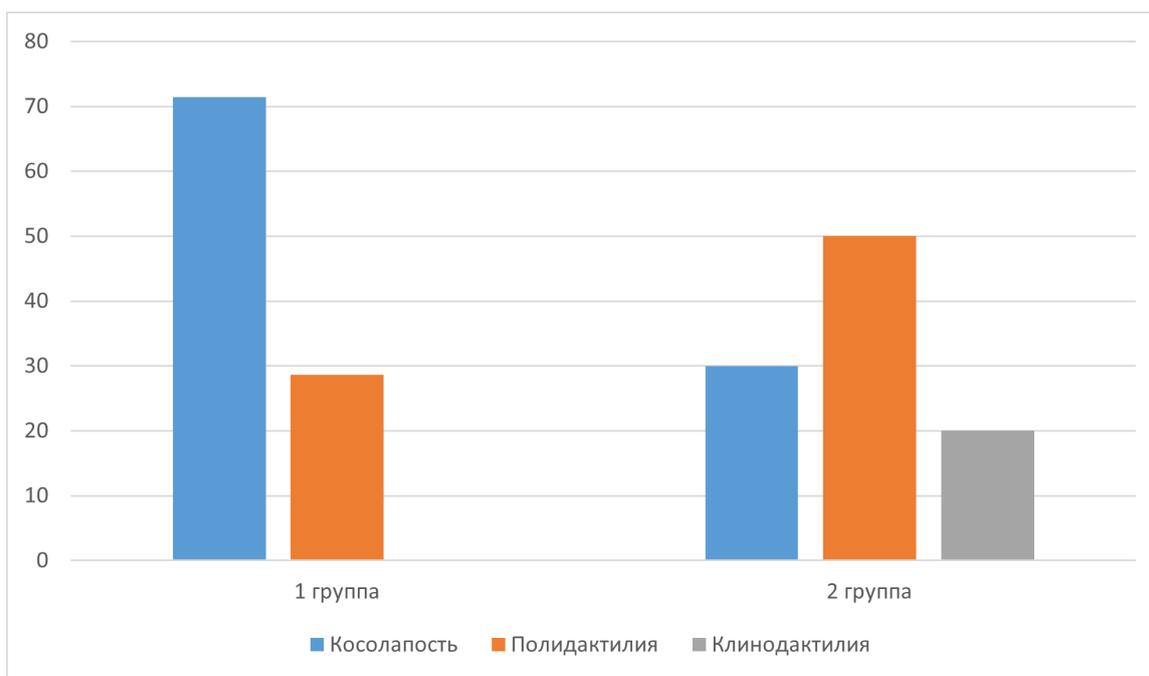


Рисунок 6. Структура пороков опорно-двигательного аппарата (процентное содержание)
Figure 6. Structure of musculoskeletal malformations (percentage)

Заключение

Лидирующее место среди ВПР в двух исследуемых группах занимают ВПС и пороки мочевыделительной системы. В группе новорожденных с ВПР, родившихся в 2017 г., преобладали мальчики (60 %), в 2021 г. с врожденными пороками развития родилось больше девочек (58 %). Матери детей из первой группы сравнения чаще проживали в городах (77,7 %). При анализе экстрагенитальной патологии матерей были получены данные, что матери детей первой исследуемой группы чаще всего страдали сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями, заболеваниями мочевыводящей системы, у матерей детей второй группы сравнения на первое место вышли сопутствующие хронические заболевания. Структура заболеваний матерей во время беременности разнообразна, но единственным статистически значимым показателем явилась инфекция COVID-19, которой болели матери во

время беременности в 2021 г. Данные установления диагноза ВПР у плода путем УЗИ-обследования беременной являются статистически незначимыми, вывод об улучшении или ухудшении качества ранней диагностики ВПР сделать нельзя. Процент диагностики ВПР пренатально в 2017 и 2021 гг. составил 33,3 и 40 % соответственно.

Среди ВПС в процентном содержании лидирующее место в обеих группах занимает дефект межжелудочковой перегородки — 67,7 и 51 %. В структуре пороков мочевыделительной системы статистически значимым пороком является дистопия почки в 2021 г. (28 %). При анализе пороков развития опорно-двигательной системы все показатели были статистически не значимыми.

Согласно проведенному анализу установлено, что устойчивое лидерство среди ВПР принадлежит ВПС и ВПР мочевыводящей системы. Частота диагностики ВПР у плода путем УЗИ-об-

следования беременных остается на достаточно низком уровне. Хронические заболевания матери, заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринной и мочевыводящей системы, перенесенный матерью COVID-19 во время беременности, могут быть возможной причиной формирования ВПР у плода. Важнейшее значение должно

придаваться профилактике рождения ребенка с ВПР. Особое внимание должно уделяться планированию беременности, максимально полному обследованию матери во время беременности, повышению качества УЗИ-диагностики врожденных пороков у плода, своевременной санации очагов инфекции, здоровому образу жизни.

Список литературы / References

- Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Каткова Е.В. Врожденные пороки развития плода и новорожденного по данным Перинатального центра Саратовской обл. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(3):393-398. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennye-poroki-razvitiya-ploda-i-novorozhdennogo-po-dannym-perinatalnogo-tsentra-saratovskoy-oblasti?ysclid=I8tz6pww79954216169>
- Chernenkov YV, Nechaev VN, Katkova EV. Congenital fetal and neonatal malformations according to the Saratov Regional Perinatal Centre. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2016;12(3):393-398. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/vrozhdennye-poroki-razvitiya-ploda-i-novorozhdennogo-po-dannym-perinatalnogo-tsentra-saratovskoy-oblasti?ysclid=I8tz6pww79954216169>
- Демидов В.Н. Эхография при кистах и опухолях яичников плода. *Пrenатальная диагностика*. 2003;2(2):104-107.
- Demidov VN. Echography in fetal ovarian cysts and tumors. *Prenatal Diagnostics*. 2003;2(2):104-107.
- Хазанов А.И. Клиническая неонатология. СПб.: Гиппократ; 2009. 424 с. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: http://bono-esse.ru/blizzard/Biblio/Neonatalog/klin_neonataloguja_Hazanov.pdf
- Khazanov AI. Clinical neonatology. Saint Petersburg: Hippocrates, 2009. 424 p. [date of access 2023 June 18]. Available from: http://bono-esse.ru/blizzard/Biblio/Neonatalog/klin_neonataloguja_Hazanov.pdf
- Ежова В.В. Случай пренатальной диагностики эпителиального копчикового хода (пилонидальной кисты). *Пrenатальная диагностика*. 2019;18(2):148-151. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38523252>
- Ezhova VV. A case of prenatal diagnosis of epithelial coccygeal passage (pilonidal cyst). *Prenatal Diagnostics*. 2019;18(2):148-151. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38523252>
- Сидорова О.Г., Кононова С.К. Случай пренатальной диагностики ЕЕС-синдрома (эктодактилии - эктодермальной дисплазии - расщелины губы и неба). *Пrenатальная диагностика*. 2018;17(4):366-369. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36809316&ysclid=I8wuk3f9e4364413855>
- Sidorova OG, Kononova SK. A case of prenatal diagnosis of EEC syndrome (ectodactyly - ectodermal dysplasia - cleft lip and palate). *Prenatal Diagnostics*. 2018;17(4):366-369. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36809316&ysclid=I8wuk3f9e4364413855>
- Воеводин С.М., Шеманаева Т.В. Профилактика пороков развития. *Медицинский Совет*. 2016;(2):26-31. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-26-31>
- Voyevodin SM, Shemanaeva TV. Prevention of malformations. *Medical Advice*. 2016;(2):26-31. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-2-26-31>
- Надеев А.П., Орынбасаров С.О., Жолмураев Б.Т. Нозологическая структура врожденных пороков развития плодов и детей в Приаралье (Республика Казахстан). *Архив патологии*. 2019;(4):48-52. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20198104148>
- Nadeev AP, Orynbasarov SO, Zholmurzaev BT. Nosological structure of congenital malformations of fetuses and children in Priaralie (Republic of Kazakhstan). *Archives of Pathology*. 2019;(4):48-52. DOI: <https://doi.org/10.17116/patol20198104148>
- Эсетов М.А., Эсетов А.М. Ультразвуковые маркеры открытых дефектов позвоночника плода в 11-14 недель беременности: обзор литературы. *Пrenатальная диагностика*. 2019;18(3):201-209. DOI: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-3-201-209>
- Esetov MA, Esetov A.M. Ultrasound markers of open fetal spinal defects at 11-14 weeks of gestation: a literature review. *Prenatal Diagnostics*. 2019;18(3):201-209. DOI: <https://doi.org/10.21516/2413-1458-2019-18-3-201-209>
- Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., Асанов А.Ю. Влияние пренатальной диагностики и селективных прерываний беременности на частоту врожденных пороков развития. *Акушерство и гинекология*. 2017;(7):130-135. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.130-5>
- Demikova NS, Podolnaya MA, Lapina AS, Asanov AYU. Effect of perinatal diagnosis and selective termination of pregnancy on the incidence of congenital malformations. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(7):130-135. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.7.130-5>
- Козловский А.А. Врожденные аномалии развития мочевой системы как фактор формирования хронического пиелонефрита у детей. *Актуальные проблемы медицины*. 2020;5(4):170-172. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7635>
- Kozlovsky A.A. Congenital anomalies of the urinary system as a factor in the formation of chronic pyelonephritis in children. *Actual problems of medicine*. 2020;5(4):170-172. [date of access 2023 June 18]. Available from: <http://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7635>
- World Health Organization. The WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. Geneva, 2016. [date of access 2023 June 18]. Available from: [icd-pm.pdf\(who.int\)](http://icd-pm.pdf(who.int))
- Allanson E, Tuncalp O, Gardosi J, Pattinson RC, Erwich JJHM, Flenady VJ et al. Classifying the causes of perinatal death. *Bulletin World Health Organization*. 2016;94(2):79. [date of access 2023 June 18]. Available from: [Classifying the causes of perinatal death | Semantic Scholar](https://www.semanticscholar.org/urn:10.1186/1756-0500-7-195)
- Mashuda DF. Patterns and factors associated with congenital anomalies among young infants admitted at Bugando medical Centre, Mwanza-Tanzania. *BioMed Central*. 2014;4:195. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-195>
- Dorothy A, Oluoch NM, Kemp B, et al. Provision and perceptions of antenatal care and routine antenatal ultrasound scanning in rural Kenya. *Journal of Pregnancy and Child Health*. 2015;15:127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0565-5>

Информация об авторах / Information about the authors

Зайцева Ольга Александровна, ассистент кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1557-7470>

e-mail: zajkina@bk.ru

Сергейчик Лилия Сергеевна, старший преподаватель кафедры педиатрии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>

e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Olga A. Zaitseva, Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1557-7470>

e-mail: zajkina@bk.ru

Lilia S. Sergeychik, Senior Lecturer at the Department of Pediatrics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-6659>

e-mail: petrashunaslilya@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Зайцева Ольга Александровна

e-mail: zajkina@bk.ru

Olga A. Zaitseva

e-mail: zajkina@bk.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 29.08.2023

Принята к публикации / Revised 23.11.2023

УДК 616.351-006

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-05>

Усовершенствованный метод гемостаза для средней прямокишечной артерии

А. В. Кузьменко, В. Н. Жданович

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Получить данные по сравнительной характеристике традиционного и усовершенствованного методов гемостаза для средней прямокишечной артерии (СрПА).

Материалы и методы. Материалом для секционного исследования послужили 206 трупов мужчин (возраст умерших — от 22 до 82 лет, средний возраст — 57 лет) и 113 трупов женщин (возраст умерших — от 32 до 93 лет, средний возраст — 63 года). Для достижения цели исследования применялись следующие методы: инъекция сосудов, препарирование, статистическая обработка.

Для проведения клинической части исследования в учреждении «Гомельская областная специализированная клиническая больница» были отобраны 85 пациентов обоего пола в возрасте от 57 до 75 лет. Среди них 50 человек входили в группу сравнения и 35 человек — в основную группу. У всех заболевших был диагностирован рак прямой кишки I или II стадии. Оперативный прием для проведения гемостаза на СрПА при выполнении передней резекции прямой кишки в группе сравнения включал последовательное лигирование и прошивание между зажимами сначала дистальной трети длины этой артерии, а затем ее проксимальной трети. В основной группе метод проведения гемостаза для СрПА дополнялся лигированием и прошиванием этого сосуда в средней трети его длины. Статистическая обработка данных включала параметрические и непараметрические методы сравнительного анализа.

Результаты. На трупном материале установлено, что большая часть внеорганных анастомозов СрПА у мужчин и женщин локализуется в средней трети этой артерии. Полученные в ходе клинического исследования результаты демонстрируют превосходство усовершенствованного метода гемостаза для СрПА над традиционным методом. Предложенный метод включает дополнительное лигирование и прошивание средней трети СрПА.

Заключение. Усовершенствованный метод гемостаза для СрПА при передней резекции прямой кишки является высокоэффективным, что позволяет рекомендовать его в качестве метода выбора при хирургическом лечении верхнеампулярного рака прямой кишки I или II стадии.

Ключевые слова: средняя прямокишечная артерия, внеорганные анастомозы, полость таза

Вклад авторов. Кузьменко А.В., Жданович В.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кузьменко АВ, Жданович ВН. Усовершенствованный метод гемостаза для средней прямокишечной артерии. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):45–50. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-05>

Improved method of hemostasis for the middle rectal artery

Alexander V. Kuzmenko, Vitaly N. Zhdanovich

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To obtain data on the comparative characteristics of traditional and improved methods of hemostasis for the middle rectal artery (MRA).

Materials and methods. The material for the sectional study was 206 corpses of men (the age of the deceased was from 22 to 82 years, the average age was 57 years) and 113 corpses of women (the age of the deceased was from 32 to 93 years, the average age was 63 years). To achieve the purpose of the study, the following methods were used: vascular injection, dissection, statistical processing.

85 patients of both sexes aged from 57 to 75 years were selected to conduct the clinical part of the study at Gomel Regional Specialized Clinical Hospital. Among them, 50 people were in the comparison group and 35 people were in the main group. All patients were diagnosed with stage I or II rectal cancer. The operative technique for performing hemostasis on the MRA during anterior rectal resection in the comparison group included sequential ligation and stitching between the clamps first of the distal third of the length of this artery, and then its proximal third. In the main group, the method of hemostasis for MRA was supplemented by ligation and stitching of this vessel in the middle third of its length. Statistical data processing included parametric and nonparametric methods of comparative analysis.

Results. On cadaveric material, it was found that most of the extraorgan anastomoses of the MRA both in men and women have been localized in the middle third of this artery. The results obtained during the clinical study demonstrate the superiority of the improved hemostasis method for MRA over the traditional method. The proposed method includes additional ligation and stitching of the middle third of the MRA.

Conclusion. The improved hemostasis method for MRA in anterior rectal resection is highly effective, which makes it possible to recommend it as the method of choice in the surgical treatment of upper ampullary rectal cancer of stage I or II.

Keywords: middle rectal artery, extraorgan anastomoses, pelvic cavity

Author contributions. Kuzmenko A.V., Zhdanovich V.N.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Kuzmenko AV, Zhdanovich VN. Improved method of hemostasis for the middle rectal artery. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):45–50. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-05>

Введение

Одним из актуальных вопросов в современной проктологии является снижение частоты возникновения артериальных кровотечений в интраоперационном и послеоперационном периодах хирургического лечения рака прямой кишки [1, 2, 3, 4]. В случае локализации онкологического заболевания в верхнеампулярном отделе прямой кишки операцией выбора является передняя резекция этого органа [1, 3].

Надежный интраоперационный и послеоперационный гемостаз в полости малого таза при передней резекции прямой кишки — один из завершающих этапов этой операции [3, 4]. Весомым результатом быстрой и окончательной остановки кровотечения является снижение количества внутривенных инфузий эритроцитарной массы и других компонентов крови.

При хирургическом лечении злокачественного новообразования прямой кишки с локализацией опухоли в ее верхнеампулярном отделе с целью достижения надежного гемостаза проводится лигирование нижней брыжеечной артерии. Затем выполняется выделение правой и левой СрПА вместе с боковыми связками прямой кишки [3] и их перевязывание в дистальной трети. После этого осуществляется лигирование и прошивание этих образований в их проксимальной трети. Выполняемое таким образом перевязывание и прошивание СрПА не может обеспечить надежный гемостаз в полости малого таза во всех случаях [1, 2]. При этом частота интраоперационных и послеоперационных артериальных кровотечений встречается не менее чем у 5,5 % пациентов и не имеет тенденции к снижению [1].

Необходимо помнить, что морфологическим субстратом для вторичных кровотечений из поврежденных артерий малого таза являются их анастомотические ветви, что нужно учитывать как при эндоваскулярных вмешательствах [5, 6, 7, 8], так и при выполнении открытых операций [9, 10].

В настоящей статье приводятся сведения, которые демонстрируют различие между качествами традиционного и усовершенствованного методов гемостаза для СрПА.

Цель исследования

Получить данные по сравнительной характеристике традиционного и усовершенствованного методов гемостаза для средней прямокишечной артерии.

Материалы и методы

С целью установления вариантов локализации внеорганных анастомозов СрПА были проведены секционные исследования на 206 трупах мужчин (возраст умерших — от 22 до 82 лет) и на 113 трупах женщин (возраст умерших — от 32 до 93 лет). Трупный материал не подвергался обработке раствором формалина или другими видами консервантов. Исследования одобрены этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 1 от 15.05.2019). Необходимость использования трупного материала в исследовании была обусловлена потребностью установления мест, где наиболее часто локализируются внеорганные анастомозы СПА.

С помощью методов инъекции сосудов и препарирования на трупах мужчин и женщин

удалось выявить особенности топографии внеорганных анастомозов СрПА, что послужило основой для разработки усовершенствованного метода проведения гемостаза для этой артерии.

Клиническая часть исследования проводилась на базе учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница». Оперативные вмешательства были проведены у 85 пациентов обоого пола в возрасте от 57 до 75 лет. У всех заболевших был диагностирован рак прямой кишки I или II стадии. В группе сравнения было 27 мужчин, среди которых у 8 пациентов диагностировано онкологическое заболевание I стадии, и 19 пациентов — со II стадией аналогичного заболевания. Среди 23 женщин группы сравнения злокачественное новообразование I стадии обнаружено у 6 пациенток, II стадии — у 17 пациенток. В основной группе было 19 мужчин, среди которых у 5 пациентов диагностировано онкологическое заболевание I стадии и у 14 пациентов — II стадии. Среди 16 женщин основной группы злокачественное новообразование I стадии обнаружено у 4 пациенток, II стадии — у 12 пациенток.

В основной группе (35 пациентов) для лечения рака прямой кишки проводился оперативный прием по усовершенствованному методу. Вторую группу (группу сравнения) составили 50 пациентов, у которых осуществляли оперативное вмешательство по традиционному, общепринятому методу. В обеих группах во всех случаях выполняли переднюю резекцию проксимальной половины прямой кишки.

От всех пациентов получено предварительное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено этическим комитетом учреждения «Гомельская областная специализированная клиническая больница» (протокол № 1 от 15.03.2019).

В настоящее исследование были включены пациенты, у которых был диагностирован верхнеампулярный рак прямой кишки I или II стадии. Критерием исключения мужчин и женщин из клинического эксперимента явилось наличие хронического инфекционного заболевания (например, гепатиты В, С, ВИЧ-инфекция). Кроме того, не были задействованы пациенты, не являющиеся гражданами Республики Беларусь.

Во всех случаях оперативное вмешательство начинали с выполнения эндотрахеального наркоза и обработки операционного поля 0,5 % спиртовым раствором хлоргексидина биглюконата. Затем проводили средненижнюю срединную лапаротомию. После этого выполняли мобилизацию проксимальной трети прямой кишки и средней и нижней трети сигмовидной кишки. Осуществляли лигирование нижней брыжеечной артерии

и выделяли прямую кишку тупым и острым путем до ее боковых связок. Затем выполняли пересечение и перевязывание брыжейки сигмовидной кишки.

Обработку левой СрПА осуществляли путем наложения двух зажимов в ее проксимальной и дистальной третях этой артерии вместе с левой боковой связкой прямой кишки. Производили пересечение левой боковой связки прямой кишки и левой СрПА (в их дистальных третях) между зажимами. Дистальный отдел артерии перевязывали и в дальнейшем удаляли вместе с резецированной частью прямой кишки. Затем выполняли лигирование левой боковой связки прямой кишки и левой СрПА на уровне их проксимальных третей. Обработку правой СрПА и правой боковой связки прямой кишки осуществляли аналогичным способом, произведенным на левой половине полости таза.

В основной группе пациентам дополнительно проводили лигирование с прошиванием боковых связок прямой кишки на уровне средних третей длины правой и левой СрПА.

В обеих группах во всех случаях выполняли пересечение между зажимами прямой кишки в среднеампулярном отделе и сигмовидной кишки — в ее средней трети, с последующим наложением сигмоэктального анастомоза по типу «конец в конец». Затем проводили дренирование позади прямокишечного пространства полихлорвиниловым дренажем через разрез на промежности. После этого выполняли обработку полости таза стерильным физиологическим раствором с последующей аспирацией.

Контроль гемостаза осуществляли путем визуализации ранее прошитых и перевязанных частей правой и левой СрПА.

Выход из операции в обеих группах не отличался. Производили восстановление целостности брюшины таза. Затем выполняли ревизию брюшной полости и ее дренирование полихлорвиниловым дренажем через переднюю брюшную стенку. Проводили послойное ушивание лапаротомной раны с последующим наложением асептической повязки.

На протяжении ближайших четырех – шести послеоперационных часов отслеживали признаки появления или отсутствия кровотечения в полость малого таза. Критерием неудовлетворительного результата проведенного лечения являлось наличие артериального кровотечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Сравнительный анализ между частотами интраоперационного и послеоперационного кровотечений в основной группе и группе сравнения проводили путем расчета непараметрических критериев хи-квадрат (χ^2) и точный тест Фишера.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (free trial).

Сравнительный анализ между частотой встречаемости внеорганных коллатералей СрПА у мужчин и женщин проводили с помощью расчета непараметрических критериев хи-квадрат (χ^2) и точный тест Фишера.

Для определения характера распределения полученных числовых данных применяли критерий Шапиро – Уилка (W). В тех случаях, когда числовые данные подчинялись закону нормального распределения, исследуемые показатели были представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). В случае распределения числовых признаков, которые не подчинялись закону нормального распределения, показатели были представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей (Me [25 %; 75 %]).

Результаты и обсуждение

Среднее значение длины СрПА на правой половине таза у мужчин составило $3,7 \pm 1,1$ см, а величина ее среднего диаметра — $2,8 \pm 0,8$ мм. Среднее значение длины внеорганных соустьев этой артерии равнялось $1,1$ (0,9; 1,6) см, а величина их среднего диаметра — $1,3$ (1,0; 2,1) мм.

Внеорганные анастомозы формировались в большинстве случаев (61,1 %, 11 отпрепарированных анастомотических ветвей) из средней трети длины СрПА у мужчин справа. Артериальные соустья отходили также в 27,8 % случаев (5 анастомотических ветвей) от проксимальной трети длины этой артерии и в 11,1 % случаев (2 анастомотические ветви) — от ее дистальной трети.

Среднее значение длины левой СрПА у мужчин составило $3,3 \pm 1,3$ см, а величина ее среднего диаметра — $2,8 \pm 0,7$ мм. Среднее значение длины внеорганных соустьев этой артерии равнялось $1,3 \pm 0,5$ см, а величина их среднего диаметра — $1,8 \pm 0,8$ мм.

Выявлено, что внеорганные анастомозы наиболее часто формировались (40,9 % случаев, 9 отпрепарированных анастомотических ветвей) из средней трети длины СрПА у мужчин слева. Артериальные соустья отходили также в 27,3 % случаев (6 анастомотических ветвей) от проксимальной трети длины этой артерии и в 31,8 % случаев (7 анастомотических ветвей) — от ее дистальной трети.

В результате проведения анализа данных на правой половине полости малого таза у женщин установлено, что среднее значение длины СрПА составило $5,2 \pm 2,8$ см, а величина ее среднего диаметра — $2,4 \pm 0,8$ мм. Среднее значение дли-

ны внеорганных соустьев этой артерии равнялось $0,9$ (0,9; 1,4) см, а величина их среднего диаметра — $2,0$ (1,0; 2,5) мм.

Внеорганные анастомозы формировались в большинстве случаев (55,6 %, 5 анастомотических ветвей) из средней трети длины СрПА у женщин справа. Выявлено, что артериальные соустья отходили также в 44,4 % случаев (4 анастомотические ветви) от проксимальной трети длины этой артерии и не обнаружены в ее дистальной трети.

Среднее значение длины левой СрПА у женщин составило $4,6 \pm 2,3$ см, а величина ее среднего диаметра — $2,8 \pm 0,5$ мм. Среднее значение длины внеорганных соустьев этой артерии равнялось $1,3$ (1,1; 2,8) см, а величина их среднего диаметра — $2,0$ (1,3; 2,2) мм.

Зафиксировано, что у женщин слева внеорганные анастомозы формировались в большинстве случаев (85,7 %, 6 анастомотических ветвей) из средней трети длины СрПА (рисунок 1). Обнаружено, что артериальные соустья отходили также в 14,3 % случаев (1 анастомотическая ветвь) от дистальной трети длины этой артерии и не обнаружены в ее проксимальной трети.

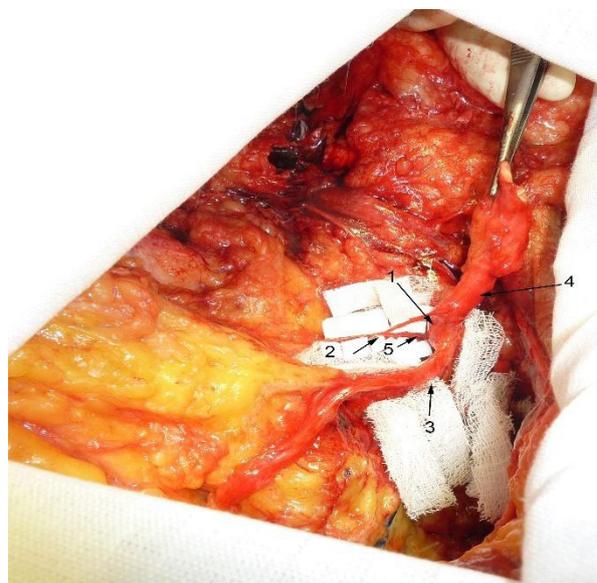


Рисунок 1. Артерии и анастомоз левой половины полости малого таза женщины 76 лет:

1 — верхняя ягодичная артерия; 2 — средняя прямокишечная артерия; 3 — пупочная артерия; 4 — внутренняя подвздошная артерия; 5 — анастомоз между верхней ягодичной и средней прямокишечной артериями

Figure 1. Arteries and anastomose in the left half of the pelvic cavity of a 76 year old woman:

1 — upper gluteal artery; 2 — middle rectal artery; 3 — umbilical artery; 4 — internal iliac artery; 5 — anastomosis between the upper gluteal and middle rectal arteries

Результаты сравнения частоты анастомозирования СрПА у людей обоего пола указывают на то, что внеорганные анастомотические ветви этой артерии чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Статистически значимые различия между группами установлены с помощью рассчитанных хи-квадрата ($\chi^2 = 0,99$, $p = 0,3195$) и критерия точного теста Фишера с уровнем значимости $p = 0,3623$.

Таким образом, на основании секционных исследований была выдвинута гипотеза о том, что дополнительное лигирование с прошиванием средней трети длины СрПА во время проведения обработки этой артерии гарантирует более высокий уровень гемостатического эффекта, чем традиционный способ аналогичного оперативного приема.

При проведении сравнительного анализа в рамках клинического исследования установлено, что в группе сравнения признаки появления кровотечения в полости малого таза в раннем послеоперационном периоде отмечались у 4 пациентов. Таким образом, результат неудовлетворительного лечения в группе сравнения составил 8,0 % случаев. Вместе с тем в основной группе в раннем послеоперационном периоде кровотечения отсутствовало (0 % случаев). Полученные результаты обусловлены выполнением в основной группе дополнительного лигирования с прошиванием средней трети правой и левой СрПА, что значительно снижает влияние внеорганных анастомозов этих арте-

рий на появление артериального кровотечения в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

Полученные в ходе клинического исследования результаты демонстрируют превосходство усовершенствованного метода гемостаза для СрПА над традиционным методом, что подтверждается статистически значимым различием между полученными результатами в основной группе и группе сравнения (хи-квадрат ($\chi^2 = 2,94$, $p = 0,0865$), критерий точного теста Фишера с уровнем значимости $p = 0,1510$).

Выводы

1. Усовершенствованный метод гемостаза для СрПА при передней резекции прямой кишки является высокоэффективным, что позволяет рекомендовать его в качестве метода выбора при хирургическом лечении верхнеампулярного рака этого органа I или II стадии.

2. Преимуществом применения усовершенствованного метода гемостаза для СрПА при передней резекции прямой кишки является его высокая степень надежности по предотвращению артериального кровотечения в полости малого таза в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах.

3. СрПА у мужчин формирует чаще внеорганные анастомозы, чем аналогичная артерия у женщин на статистически значимом уровне различия.

Список литературы / References

- Schneider EB, Hyder O, Brooke B, Efrom J, Cameron J, Edil B, et al. Patient readmission and mortality and colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg*. 2012;214(4):390-299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.025>
- Climent M, Martin SM. Complications of laparoscopic rectal cancer surgery. *Mini-invasive Surg*. 2018;2:45. DOI: <http://doi.org/10.20517/2574-1225.2018.62>
- Varela C, Nassr M, Kim NK. Exposure of the middle rectal artery and lateral ligament of the rectum following the gate approach during total mesorectal excision. *Yonsei Med J*. 2022;63(5):490-492. DOI: <http://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.5.490>
- Sonje PD, Kanasker NS, Vatsalaswamy P. Surgical importance of middle rectal artery. *NJCA*. 2019;8(4):165-168. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0039-3401901>
- Hoffer EK. Transcatheter embolization in the treatment of hemorrhage in pelvic trauma. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(3):281-292. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0028-1085928>
- Niekamp A, Sheth RA, Kuban J, Avritscher R, Ganguli S. Palliative embolization for refractory bleeding. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34(4):387-397. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0037-1608862>
- Burdick TS, Hoffer EK, Kooy T, Ghodke B, Stames BW, Valji K. Which arteries are expendable? The practice and pitfalls of embolization throughout the body. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(3):191-203. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0028-1085925>
- Singh A, Kumar A, Kumar P, Kumar S, Gamanagatti S. "Beyond saving lives": current perspectives of interventional radiology in trauma. *World J Radiol*. 2017;9(4):155-177. DOI: <http://doi.org/10.4329/wjr.v9.i4.155>
- Минеев КП. Клинико-морфологические аспекты перевязки сосудов таза. Свердловск, РФ: Изд. Урал. ун-та; 1990. Mineev KP. Clinical and morphological aspects of pelvic vessels ligation. Sverdlovsk, RF: Edd. Ural. univ. (In Russ.).
- Кузьменко АВ. Хирургическая анатомия внеорганных анастомозов средней прямокишечной артерии. *Проблемы Здоровья и Экологии*. 2020;63(1):34-39. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-1-6>
- Kuzmenko A.V. Surgical anatomy of the extraorgan anastomoses of the middle rectal artery. *Health and Ecology Issues*. 2020;63(1):34-39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-1-6>

Информация об авторах / Information about the authors

Кузьменко Александр Викторович, к.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

e-mail: alex3800@mail.ru

Жданович Виталий Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-2803>

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Alexander V. Kuzmenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0116-7481>

e-mail: alex3800@mail.ru

Vitaly N. Zhdanovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Human Anatomy with the course of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-2803>

e-mail: zhdanovichvit@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кузьменко Александр Викторович

e-mail: alex3800@mail.ru

Alexander V. Kuzmenko

e-mail: alex3800@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 12.06.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 11.07.2023

Принята к публикации / Revised 23.11.2023



Локорегионарные рецидивы рака молочной железы после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций

О. Н. Ганусевич¹, Т. Н. Нестерович², И. В. Федоркевич¹,
С. Л. Ачинович¹, Д. М. Лось², И. В. Концевенко¹

¹Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать локорегионарные рецидивы (ЛРР) после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций при раке молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 303 пациентов с РМЖ, которым были выполнены реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в период с 2014 по 2019 г. в онкологическом отделении общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Медиана возраста составила 44 года (25–70 лет). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0. Для характеристики обследованных групп использован стандартный методологический подход, основанный на расчете данных описательной статистики. С целью статистической оценки связи частоты рецидивов в зависимости от стадии и молекулярно-биологического типа новообразования (НО) использовали коэффициент корреляции Спирмена. Принятый уровень статистической значимости (p) составлял $< 0,05$.

Результаты. Локорегионарные рецидивы зафиксированы у 11 (3,6 %) пациентов, из них локальные — у 8 (2,6 %), регионарные — у 3 (1,0 %). Минимальный срок развития ЛРР составил 15 месяцев, максимальный — 74 месяца; медиана срока возникновения ЛРР — 47 месяцев. В зависимости от стадии РМЖ рецидивы развились: при I стадии — в 4 (3,7 %) случаях, II — 5 (3,5 %), III — 2 (4,2 %). В зависимости от молекулярно-биологического подтипа новообразования ЛРР распределились следующим образом: при люминальном А — 1 (1,3 %) случай, люминальном В HER2-негативном — 1 (0,9 %), люминальном В HER2-позитивном — 6 (9,7 %), нелюминальном HER2-позитивном — 1 (6,3 %), трижды негативном — 2 (5,6 %). Дискордантность рецепторного статуса была выявлена у 8 (72,7 %) пациенток с рецидивной опухолью, чаще всего за счет утраты или снижения количества рецепторов прогестерона (PR). Уровень опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) в первичных НО составил от 4 до 12 %, в рецидивных опухолях он сохранялся низким: 5–10 %.

Заключение. Учитывая гетерогенность РМЖ, риск развития ЛРР зависит от многих факторов. ЛРР развились при люминальном В HER2-позитивном раке в 9,7 % случаев ($p < 0,05$), III стадии РМЖ — 4,2 % ($p < 0,05$). Одним из важных прогностических факторов является оценка TILs. Нами был отмечен низкий уровень TILs как в первичной, так и в рецидивной опухоли. Отмечается высокая дискордантность по рецепторному статусу — 72,7 %, что важно учитывать при назначении системной терапии.

Ключевые слова: рак молочной железы, локорегионарный рецидив, биологическая гетерогенность, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Вклад авторов. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов; Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Ачинович С.Л., Лось Д.М., Концевенко И.В.: получение экспериментальных данных; Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Ачинович С.Л.: статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Ачинович С.Л.: обзор публикаций по теме статьи; Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Лось Д.М.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Финансовой поддержки в виде грантов, оборудования со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Для цитирования: Ганусевич ОН, Нестерович ТН, Федоркевич ИВ, Ачинович СЛ, Лось ДМ, Концевенко ИВ. Локорегионарные рецидивы рака молочной железы после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):51–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-06>

Locoregional recurrences of breast cancer after reconstructive plastic and organ-preserving surgery

Olga N. Ganusevich¹, Tatyana N. Nesterovich², Ihar V. Fedarkevich¹, Siarhei L. Achinovich¹, Dmitry M. Los², Iryna V. Kontsevenko¹

¹Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze locoregional relapses (LRR) after reconstructive plastic and organ-preserving operations in breast cancer (BC)

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of the treatment of 303 patients with BC who underwent reconstructive plastic and organ-preserving operations in the period from 2014 to 2019 in the Oncological Department of General Oncology and Rehabilitation of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary was carried out. The median age was 44 years (25–70 years). Statistical data processing was carried out using the application software package “Statistica”, 10.0. To characterize the surveyed groups, a standard methodological approach based on the calculation of descriptive statistics data was used. In order to statistically assess the relationship between the frequency of relapses depending on the stage and the molecular biological type of neoplasm, the Spearman correlation coefficient was used. The accepted level of statistical significance (p) was 0.05.

Results. Locoregional relapses were recorded in 11 (3.6%) patients, of which local — in 8 (2.6%), regional — in 3 (1.0%). The minimum period of development of LRR was 15 months, the maximum was 74 months; the median period of occurrence of LRR was 47 months. Depending on the stage of breast cancer, relapses developed: at stage I — in 4 (3.7%) cases, II — 5 (3.5%), III — 2 (4.2%). Depending on the molecular biological subtype of the neoplasm, LRR were distributed as follows: with luminal A — 1 (1.3%) case, luminal In HER2-negative — 1 (0.9%), luminal In HER2-positive — 6 (9.7%), non-luminal HER2-positive - 1 (6.3%), three times negative — 2 (5.6%). Discordance of the receptor status was detected in 8 (72.7%) patients with recurrent tumor, most often due to the loss or decrease in the number of progesterone receptors (PR). The level of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in primary neoplasm ranged from 4 to 12%, in recurrent tumors it remained low: 5–10%.

Conclusion. Given the heterogeneity of BC, the risk of developing LRR depends on many factors. LRR developed in luminal HER2-positive cancer in 9.7% of cases (p 0.05), stage III breast cancer — 4.2% (p 0.05). One of the important predictive factors is the evaluation of TILs. We noted a low level of TILs in both primary and recurrent tumors. There is a high discordance in the receptor status — 72.7%, which is important to take into account when prescribing systemic therapy.

Keywords: breast cancer, locoregional recurrence, biological heterogeneity, tumor-infiltrating lymphocytes

Author contributions. Ganusevich O.N., Nesterovich T.N.: research concept and design, collecting material and creating a sample database; Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedarkevich I.V., Achinovich S.L., Los' D.M., Kontsevenko I.V.: obtaining experimental data; Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedarkevich I.V., Achinovich S.L.: statistical data processing, editing, data discussion; Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Achinovich S.L.: review of publications on the topic of the article; Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedarkevich I.V., Los' D.M.: verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors did not receive any financial support in the form of grants or equipment from drug manufacturing companies.

For citation: Ganusevich ON, Nesterovich TN, Fedarkevich IV, Achinovich SL, Los' DM, Kontsevenko IV. Locoregional recurrences of breast cancer after reconstructive plastic and organ-preserving surgery. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):51–55. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-06>

Введение

Рак молочной железы — одно из самых распространенных онкологических заболеваний и главная причина смерти в структуре онкопатологии у женщин [1, 2, 3]. Погибают пациенты из-за прогрессирования болезни за счет системного метастазирования либо развития ЛПП с последующим отдаленным метастазированием [1, 4]. Рецидивы РМЖ делятся на локальные (рецидивы в послеоперационном рубце, коже, подкож-

ной клетчатке и ipsilateralной молочной железе или передней грудной стенке) и регионарные (в ipsilateralных регионарных лимфоузлах) [4, 5]. ЛПП довольно часто могут отличаться по рецепторному статусу от первичной опухоли, discordантность по рецепторному статусу достигает 60 % [6, 7, 8, 9, 10, 11]. Общая частота возникновения ЛПП составляет 4,2–11,7 %, при этом большинство из них диагностируется в течение первых 5 лет после оперативного лечения [2, 5, 11, 12].

Риск развития ЛРР зависит от множества факторов: размера первичной опухоли, степени дифференцировки, гистологического подтипа опухоли, наличия лимфоваскулярной инвазии, достижения полного патоморфологического ответа после неoadъювантной химиотерапии, статуса регионарных лимфоузлов, возраста пациента [5, 9, 12, 13]. Учитывая увеличение количества реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций при РМЖ, считаем актуальным анализ ЛРР при данных вмешательствах. Кроме того, все больше указаний на то, что микросреда НО играет важную роль в образовании опухоли, ее росте, инвазии, метастазировании и рецидивировании [14].

Цель исследования

Проанализировать ЛРР после реконструктивно-пластических и органосохраняющих операций при РМЖ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 303 пациентов с РМЖ, которым были выполнены реконструктивно-пластические и органосохраняющие операции в период с 2014 по 2019 г. в онкологическом отделении общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер». Медиана возраста составила 44 года (25–70 лет). Все пациенты получили комплексное лечение в соответствии с национальными протоколами. Хирургический этап лечения включал выполнение реконструктивно-пластических — 268 (88,4 %) (из них первичная реконструкция выполнена в 241 (79,5 %) случае, отсроченная — в 27 (8,9 %) или органосохраняющих — 35 (11,6 %) операций. Реконструкция выполнялась как с использованием искусственных материалов или собственных тканей, так и комбинированная. При выборе метода реконструкции использовался персонализированный подход с учетом формы, размера молочных желез, локализации опухоли.

Проведено стандартное гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала первичной и рецидивной опухоли. Допол-

нительно оценены опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) в стромальном компоненте опухоли в биопсийном и операционном материале. После фиксации в нейтральном забуференном формалине и стандартной парафиновой проводки готовились срезы толщиной 4 мкм и окрашивались гематоксилином и эозином, исследовались в световом микроскопе при увеличении $\times 50$ и $\times 400$. При помощи программы для морфометрии «Aperio Image Score» в строге оценивали процент площади, занимаемой мононуклеарными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. Для итоговой оценки использовали систему баллов (score): реакция отрицательная при отсутствии инфильтрации (score = 0); TIL < 10 % — реакция отрицательная (score = 1); TIL = 10–50 % — реакция положительная, умеренно выраженная (score = 2); TIL > 50 % клеток — реакция положительная, выраженная [15].

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 10.0. Для характеристики обследованных групп использован стандартный методологический подход, основанный на расчете данных описательной статистики. С целью статистической оценки связи частоты рецидивов в зависимости от стадии и молекулярно-биологического типа НО использовали коэффициент корреляции Спирмена. Принятый уровень статистической значимости (p) составлял < 0,05.

Результаты и обсуждение

Локорегионарные рецидивы зафиксированы у 11 (3,6 %) пациенток, из них локальные — у 8 (2,6 %), регионарные — у 3 (1,0 %). При этом после реконструктивно-пластических операций рецидивы возникли в 8 (2,9 %) случаях, в 3 (8,6 %) — после органосохраняющих ($\chi^2 = 2,76$, $p = 0,097$). Минимальный срок развития ЛРР — 15 месяцев, максимальный — 74 месяца. Медиана возникновения рецидива — 47 месяцев.

Распределение ЛРР в зависимости от стадии РМЖ представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение локорегионарных рецидивов в зависимости от стадии
Table 1. Distribution of locoregional recurrences depending on the stage

Стадия РМЖ			Локорегионарный рецидив		p
стадия	n	%	n	%	
0	5	1,6	0	0	< 0,05
I	108	35,7	4	3,7	
II	142	46,5	5	3,5	
III	48	16,2	2	4,2	

Структура пациентов с ЛРР в зависимости от размера первичной опухоли и статуса регионарных лимфоузлов представлена следующим образом: при T1 рецидивы возникли у 4 (36,4 %) пациенток, при T2 — у 7 (63,6 %). При отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах (N0) ЛРР

были диагностированы в 8 (72,7 %) случаях, при позитивных лимфоузлах N+ — в 3 (27,2 %). Чаще всего ЛРР развивались при люминальном В HER2+ — в 6 (9,7 %) случаях, распределение в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение локорегионарных рецидивов в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли

Table 2. Distribution of locoregional recurrences depending on the molecular biological subtype of the tumor

Молекулярно-биологический подтип РМЖ			Локорегионарный рецидив		p
подтип	n	%	n	%	
Люминальный А	78	25,7	1	1,3	< 0,05
Люминальный В HER–	111	36,6	1	0,9	
Люминальный В HER+	62	20,5	6	9,7	
HER+	16	5,3	1	6,3	
Трижды негативный	36	11,9	2	5,6	

Проведен сравнительный анализ молекулярно-биологических показателей первичной и рецидивной опухолей. Дискордантность рецепторного статуса выявлена у 8 (72,7 %) пациентов. Во всех случаях отмечена потеря или снижение по статусу рецепторов прогестерона (PR), в одном случае одновременно со снижением PR констатировано увеличение рецепторов эстрогена.

Исследование дискордантности по рецепторному статусу первичной и рецидивной опухоли является актуальным для выработки правильной тактики дальнейшего лечения. В нашем исследовании чаще встречалась утрата PR-статуса. Причинами данных изменений могут быть генетическая нестабильность НО, приводящая к гетерогенности опухолевого пула, а также опухолевая селекция под действием противоопухолевого лечения, и следовательно, выживание наиболее агрессивных биологических клонов РМЖ.

Учитывая важную роль микроокружения НО для оценки прогноза течения РМЖ, мы определили уровень TILs в первичной и рецидивной опухоли: в первичных опухолях TILs составили от 4 до 12 %, в рецидивных опухолях они также сохранялись низкими — 5–10 %.

Заключение

Учитывая гетерогенность РМЖ, риск развития ЛРР зависит от многих факторов. ЛРР развились при люминальном В HER2-позитивном раке в 9,7 % случаях ($p < 0,05$), III стадии РМЖ — 4,2 % ($p < 0,05$). Одним из важных прогностических факторов является оценка TILs. Нами был отмечен низкий уровень TILs как в первичной, так и рецидивной опухоли. Отмечается высокая дискордантность по рецепторному статусу — 72,7 %, что важно учитывать при назначении системной терапии.

Список литературы / References

1. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang Sh, Zheng Y, Yang B, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular Psychiatry*. 2020;(25):3186-3197. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6>
2. Mahvi DA, Liu R, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Local cancer recurrence: the realities, challenges, and opportunities for new therapies. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:488-505. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21498>
3. Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В. Современные подходы к лечению рака молочной железы (по материалам конференции в Сан-Галлен, 2017). *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(3):11-18. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-3-3>
4. Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А. Рецидивы рака молочной железы после подкожных радикальных мастэктомий с одномоментной реконструкцией. *Исследования и практика в медицине*. 2014;1(1):24-28. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-24-28>
5. Zikiryakhodzhaev AD, Rasskazova EA. Recurrence of breast cancer after subcutaneous mastectomy with simultaneous reconstruction. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):24-28. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-24-28>
6. Chung HL, Leung JWT. Breast cancer recurrences in myocutaneous flap reconstruction. *Radiology Case Reports*. 2021;(16):40-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.10.034>
7. Ganusevich ON, Nesterovich TN, Fedorkevich IV. Modern approaches to breast cancer treatment (by the proceedings of St. Gallen International Breast Cancer Conference, 2017). *Health and Ecology Issues*. 2018;(3):11-18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-3-3>
8. Kao J, Tsai J, Wu T, Wang Ch, Kuo Y. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. *Asian Journal of Surgery*. 2020;44(1):192-198. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2020.05.032>

7. Субботина Д.Р., Гуляев Д.А., Митрофанова Л.Б. Биологическая гетерогенность первичной и церебральной метастатической опухоли при раке молочной железы. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(4):719-724. DOI: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48155714>

Subbotina DR, Gulyaev DA, Mitrofanova LB. Biological heterogeneity of primary and metastatic brain tumor in breast cancer patients. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021;17(4):719-724. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48155714> (In Russ.).

8. Ilgun S, Sarsenov D, Erdogan Z, Ordu C, Celebi F, Pilanci K, et al. Receptor discordance rate and its effects on survival in primary and recurrent breast cancer patients. *JBUON*. 2016;21(6):1425-1432. [date of access 2023 June 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28039703/>

9. McAnena PF, McGuire A, Ramli A, Curran C, Malone C, McLaughlin R, et al. Breast cancer subtype discordance: impact on post-recurrence survival and potential treatment options. *BMC Cancer*. 2018;18:203. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4101-7>

10. Lower EE, Khan Sh, Kennedy D, Baughman RP. Discordance of the estrogen receptor and HER-2/neu in breast cancer from primary lesion to first and second metastatic site. *Breast Cancer - Targets and Therapy*. 2017;9:515-520. DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S137709>

11. Chen R, Qarmali M, Siegal GP, We Sh. Receptor conversion in metastatic breast cancer: analysis of 390 cases from a single institution. *Modern Pathology*. 2020;33:2499-2506. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0615-z>

12. Maaren MC, Munck L, Strobbe LJA, Sonke GS, Westenend PJ, Smidt ML, et al. Ten-year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: a large population-based study. *Int. J. Cancer*. 2019;144:263-272. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31914>

13. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of local recurrence and distant metastasis in breast cancer by molecular subtype. *Cureus*. 2016;8(12):e924. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.924>

14. Gao Z, Li C, Liu M, Jiang J. Predictive and prognostic role of tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;(20):1150. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07654-y>

15. Asano Y, Kashiwagi S, Goto W, Takada K, Takahashi K, Hatano T, et al. Prediction of survival after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer by evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes and residual cancer burden. *BMC Cancer*. 2017;17:888. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3927-8>

Информация об авторах / Information about the authors

Ганусевич Ольга Николаевна, врач онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

e-mail: delphinoly@gmail.com

Нестерович Татьяна Николаевна, ассистент кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com

Федоркевич Игорь Владимирович, врач онколог-хирург, заведующий онкологическим отделением общей онкологии и реабилитации, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

e-mail: gokod21@icloud.com

Ачинович Сергей Леонидович, к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Лось Дмитрий Михайлович, начальник центра науки, медицинской информации и клинических испытаний, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: dimalos@list.ru

Концевенко Ирина Владимировна, врач онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5260-6509>

e-mail: Leka79.08@mail.ru

Olga N. Ganusevich, Oncologist-Surgeon of the Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

e-mail: delphinoly@gmail.com

Tatyana N. Nesterovich, Assistant of the Department of Oncology of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com

Ihar V. Fedarkevich, Oncologist-Surgeon, Head of the Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

e-mail: gokod21@icloud.com

Siarchei L. Achinovich, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pathoanatomical Department of Gomel Regional Oncologic Dispensary, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0977-5481>

e-mail: ser.achinowitch2017@yandex.ru

Dmitry M. Los', Head of the Center for Science, Medical Information and Clinical Trials of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4714-4592>

e-mail: dimalos@list.ru

Iryna V. Kontsevenko, Oncologist-Surgeon of the Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation of Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5260-6509>

e-mail: Leka79.08@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Нестерович Татьяна Николаевна
e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com

Tatyana N. Nesterovich
e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 21.03.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 13.10.2023

Принята к публикации / Revised 24.11.2023



Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов

М. Л. Доценко¹, Е. Г. Фомина², И. Я. Гуцалюк³, Е. Е. Григорьева²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

³Городская клиническая инфекционная больница, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить и оценить иммунологические особенности у иммунокомпетентных пациентов с острой цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВИ).

Материалы и методы. В исследование было включено 23 иммунокомпетентных взрослых пациента с острой цитомегаловирусной инфекцией; у 4 из них имели место тромботические осложнения. Контрольная группа состояла из 10 здоровых доноров. Во всех образцах крови проведены исследования методами проточной цитометрии иммунофенотипирования клеток периферической крови. У всех пациентов проверяли содержание антиген-специфических клеток.

Результаты. Все пациенты имели положительные тесты ПЦР ДНК цитомегаловируса. Содержание активированных Т-клеток у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромботическими осложнениями в 7,7 раза выше ($p < 0,001$), чем у условно здоровых пациентов (медианы показателей: 36,02 % (31,01; 47,92) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно). Содержание гранулоцитарных миелоидных супрессорных клеток (Г-МЛСК) у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами превышает аналогичный показатель в группе здоровых добровольцев в 8,3 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,38 % (0,24; 0,54) и 0,05 % (0,03; 0,07) соответственно). Количество регуляторных Т-клеток у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами было снижено в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным показателем в группе здоровых добровольцев (медианы показателей: 0,79 % (0,57; 1,09) и 2,45 % (2,01; 3,86) соответственно). Иммунофенотипирование CD3+ клеток показало тенденцию к увеличению доли более зрелых клеток, а именно клеток эффекторной памяти (ТЕМ) и терминально-дифференцированных клеток памяти (ТЕМ RA) при уменьшении процента «наивных» клеток.

Заключение. Высокий уровень антиген-специфического Т-клеточного ответа и низкое содержание Т-регуляторных клеток могут говорить о недостаточном контроле пролиферации Т-цитотоксических лимфоцитов, что может способствовать длительной персистенции вируса и развитию хронического воспаления стенки сосуда, что требует дальнейшего изучения. Таким образом, у пациентов с острой ЦМВ-инфекцией появляется дополнительный фактор риска тромбоза, что необходимо учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: цитомегаловирус, острая цитомегаловирусная инфекция, иммунокомпетентный пациент, тромботические осложнения, иммунологические особенности

Вклад авторов. Доценко М.Л.: концепция, идея и дизайн исследования, проверка содержания статьи, обсуждение и коррекция выводов, утверждение рукописи для публикации; Фомина Е.Г., Григорьева Е.Е.: лабораторное иммунологическое сопровождение с получением экспериментальных данных; Гуцалюк И.Я.: отбор группы наблюдения, сбор материалов, создание электронной базы данных, обзор мировой литературы по теме публикации, подготовка статьи к публикации, обсуждение выводов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научного проекта ГНТП «Новые методы оказания медицинской помощи» 2016–2020 гг., подпрограммы «Инфекции и биологическая безопасность».

Для цитирования: Доценко МЛ, Фомина ЕГ, Гуцалюк ИЯ, Григорьева ЕЕ. Иммунологические особенности течения острой цитомегаловирусной инфекции у иммунокомпетентных пациентов. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):56–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-07>

Immunological features of acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients

Marina L. Dotsenko¹, Elena G. Fomina², Ihar Ya. Hutsaliuk³, Elena E. Grigorieva²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

³City Clinical Infectious Diseases Hospital, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To identify and evaluate immunological features in immunocompetent patients with acute cytomegalovirus infection (CMVI).

Materials and methods. Thirty-three immunocompetent adult patients with acute cytomegalovirus infection were included in the study; 4 of them had thrombotic complications. The control group consisted of 10 healthy donors. All 33 blood samples were tested by flow cytometry. The content of antigen-specific cells was checked in all patients.

Results. All patients had positive cytomegalovirus DNA PCR tests. The content of activated T cells in patients with acute CMV infection and thrombotic complications is 7.7 times higher ($p < 0.001$) than in conditionally healthy patients (median values: 36.02% (31.01; 47.92) and 4.68% (3.39; 5.25), respectively). The content of granulocytic myeloid suppressor cells (G-MLSC) in patients with acute CMV infection and thrombosis exceeds the same indicator in the group of healthy volunteers by 8.3 times ($p < 0.001$) (median values were 0.38% (0.24; 0.54) and 0.05% (0.03; 0.07) respectively). The number of regulatory T cells in patients with acute CMV infection and thrombosis was reduced by 3.1 times ($p < 0.001$) compared to the same indicator in the group of healthy volunteers (median indicators: 0.79% (0.57; 1.09) and 2.45% (2.01; 3.86), respectively). Immunophenotyping of CD3+ cells showed a tendency to increase the proportion of more mature cells, namely effector memory cells (TEM) and terminally differentiated memory cells (TEM RA) with a decrease in the percentage of “naive” cells.

Conclusion. A high level of antigen-specific T-cell response and a low content of T-regulatory cells may indicate insufficient control of the proliferation of T-cytotoxic lymphocytes, which may contribute to the long-term persistence of the virus and the development of chronic inflammation of the vessel wall, which requires further study. Thus, in patients with acute CMV infection, an additional risk factor for thrombosis appears, which must be taken into account when carrying out therapeutic and diagnostic measures.

Keywords: *cytomegalovirus, acute cytomegalovirus infection, immunocompetent patient, thromboembolic complications, immunological features*

Author contributions. Dotsenko M.L.: concept, idea and design of the study, verification of the content of the article, discussion and correction of the conclusions, approval of the publication. Fomina E.G., Grigorieva E.E.: laboratory immunological support with obtaining experimental data. Gutsalyuk I.Ya.: selection of observation group, collection of materials, creation of electronic database, review of world literature on the topic of publication, preparation of article for publication, discussion of conclusions.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Funding. Scientific project “New methods of providing medical care” 2016–2020; subprogramme “Infections and Biosafety”. The research was carried out within the framework of the scientific project of the State Scientific Program “New methods of medical care” 2016–2020, the subprogram “Infections and Biosafety”.

For citation: Dotsenko ML, Fomina EG, Hutsaliuk IYa, Grigorieva EE. Immunological features of acute cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):56–62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-07>

Введение

Возбудитель ЦМВИ представляет собой ДНК-содержащий вирус из семейства *Herpesviridae*, рода *Cytomegalovirus*, вида *Human herpesvirus 5*. Вирус строго видоспецифичен: вызывает заболевание только у человека, хорошо сохраняется в трансплантируемых органах и тканях [1].

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен во всем мире. Серопозитивность по IgG к ЦМВ, согласно различным данным, может достигать 100 % [2, 3].

При проникновении вируса в организм он способен сохраняться в различных клетках хозя-

ина в латентном состоянии на протяжении всей жизни. Также известно, что ни работа иммунной системы, ни противовирусное лечение не способны избавить организм от вируса. Длительная латентность вируса характеризуется наличием различных эпигенетических модификаций и различных вирусных паттернов с низким уровнем экспрессии генов [4, 5].

Первичное инфицирование ЦМВ у здоровых иммунокомпетентных взрослых и детей происходит чаще всего бессимптомно или проявляется легким мононуклеозоподобным синдромом [6]. Инфицирование происходит путем бытового

контакта с различными биологическими жидкостями носителя, наиболее часто — со слюной. Считается, что из-за низкой концентрации вируса в большинстве сред организма передача его другому человеку происходит лишь при тесных, длительных и часто повторяющихся контактах. Гораздо реже наблюдается инфицирование ЦМВ при гемотрансфузиях, трансплантации органов и костного мозга, незащищенных половых контактах, а также вертикальным механизмом [7].

Взаимодействие ЦМВ и иммунной системы человека многогранно. С одной стороны, латентная ЦМВИ контролируется интерферонами I и II типов, натуральными киллерами (NK), CD8+, CD4+ клетками. С другой стороны, ЦМВ может стимулировать и поддерживать каскад воспалительных реакций, обусловленных различными провоспалительными цитокинами (ФНО- α и др.) [8]. Известно, что ЦМВ имеет несколько эффективных механизмов, позволяющих ему уклоняться от действия иммунной системы хозяина. К ним относят модуляцию рецепторов к NK, а также кодирование Fc-связывающих гликопротеинов, которые связываются с Fc-областью IgG хозяина [9, 10, 11].

На фоне преобладающего количества бессимптомных форм течения и/или течения в виде легкого мононуклеозоподобного синдрома в последнее время появляются сообщения о тяжелых жизнеугрожающих формах ЦМВИ у иммунокомпетентных лиц. Такие состояния могут сопровождаться разнообразными осложнениями: пневмонитом, гепатитом, колитом, цитопеническим синдромом, энцефалитом, миокардитом, длительно сохраняющейся лихорадкой и т. д. [12, 13, 14]. Одним из осложнений течения ЦМВИ является венозная тромбоэмболия различной локализации [15, 16], причем клинически наиболее значимой представляется тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

Цель исследования

Оценить иммунологические особенности у иммунокомпетентных пациентов с острой ЦМВИ с тромботическими осложнениями (ТЭЛА) и без них.

Материалы и методы

Исследование носило проспективный характер в формате «случай – контроль». Обследовано 23 образца периферической крови пациентов с острой ЦМВИ, которые находились на стационарном лечении в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска; диагноз ЦМВИ верифицирован обнаружением ДНК вируса в периферической крови. Исследование одобрено

этическим комитетом УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска, у всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. На момент обследования у всех пациентов клинических признаков иммуносупрессивного состояния выявлено не было (исключены ВИЧ-инфекция, аутоиммунная патология, прием цитостатиков, гормонов, онкопатология).

У 4 пациентов на основании клинических, лабораторных и данных компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастированием верифицирована ТЭЛА. Контрольную группу составили 10 здоровых доноров крови.

Имунофенотипирование лимфоцитов периферической крови пациентов с ЦМВИ и здоровых доноров проводилось в лаборатории иммунологии и клеточной биотехнологии Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии на проточном цитометре BD FACSCalibur (BD, США) с программой BD CellQuest™; моноклональные антитела использовались в соответствии с рекомендациями фирм-производителей антител: Lin-маркеры, HLA-DR, CD15, CD3, CD4 (Exbio, Чехия); CD33, CD11b, CD25 (Elabscience, США). Определяли следующие фенотипы клеток иммунной системы: антигенспецифические клетки, экспрессирующие на поверхности ранний вирусный белок ЦМВ pp65: Т-клетки CD3+CMVpp65+; нейтрофилы CD11b+CMVpp65+; гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки (Г-МЛСК) Lin–HLA-DR–CD33+CD11b+CD15+; активированные Т-лимфоциты CD3+HLA-DR+CD45+; Т-регуляторные клетки CD4+CD25hiCD127–FoxP3+; «наивные» Т-клетки (CD45RA+CD62L+); Т-клетки центральной (TCM, CD45RA–CD62L+), эффекторной (TEM, CD45RA–CD62L–) памяти; пул терминально-дифференцированных лимфоцитов (TEM RA, CD45RA+CD62L–). Данные представлялись в процентах (%) от общего числа лимфоцитов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica», 10 (StatSoft, США). Значения показателей представлены в виде Me (25; 75), где Me — медиана, а 25 и 75 — интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей. Нормальность распределения величин оценивали с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Учитывая отсутствие в большинстве исследованных выборок нормального распределения, для сравнения групп данных использовали непараметрические методы. Для сравнения двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. В качестве критерия достоверности различий показателей принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

Антигенспецифические клетки (специфичные к антигену вируса pp65) обнаружены у всех пациентов с острой ЦМВИ, что подтверждает формирование клеточного иммунитета у инфицированных пациентов.

Анализ содержания активированных Т-клеток в образцах периферической крови у пациентов с осложненной тромбозами острой ЦМВИ

показал их возрастание в 7,7 раза ($p < 0,001$) по сравнению с условно здоровыми пациентами (медианы показателей: 36,02 % (31,01; 47,92) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно). У пациентов группы сравнения с неосложненной острой ЦМВИ данный показатель в 8,1 раза ($p < 0,001$) превышал контрольное значение (медианы показателей: 37,71 % (22,71; 49,11) и 4,68 % (3,39; 5,25) соответственно) (рисунок 1).

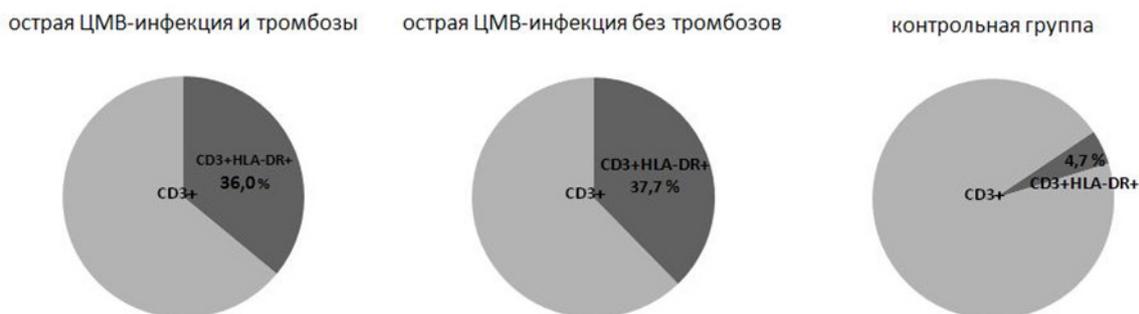


Рисунок 1. Содержание активированных Т-лимфоцитов (в % от общего числа лимфоцитов) в венозной крови у исследованных пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами, с острой ЦМВ-инфекцией без тромбозов и лиц контрольной группы

Figure 1. Content of activated T-lymphocytes (% of the total number of lymphocytes) in venous blood in the studied patients with acute CMV infection and thrombosis, with acute CMV infection without thrombosis and control group subjects

Уровень фенотипически активированных Т-лимфоцитов, представленных в виде $CD3^+HLA-DR^+CD45^+$, характеризует стадию поздней активации иммунной системы, что по представлениям современной иммунологии отражает способность HLA-DR-положительных клеток представлять антигены иммунной системе и влиять на ответ супрессирующих Т-клеток.

Повышенный уровень лимфоидных клеток, экспрессирующих маркер поздней активации лимфоцитов (HLA-DR+), у пациентов с ЦМВИ по сравнению со здоровыми донорами может свидетельствовать об усилении эффекторной фазы цитотоксического иммунного ответа и выраженной активности инфекционного процесса. Вместе с тем различия в группах пациентов с тромбозами и без них отсутствовали.

В результате иммунофенотипирования клеток периферической крови установлено, что содержание Г-МЛСК в крови пациентов с острой ЦМВИ и тромбозами превышает аналогичный показатель в группе здоровых добровольцев в 8,3 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей составили 0,38 % (0,242; 0,536) и 0,05 % (0,028; 0,071) соответственно), а у пациентов с ЦМВ-инфекцией без тромбозов — в 8,6 раза ($p < 0,001$)

(медианы показателей составили 0,40 % (0,157; 0,55) и 0,05 % (0,028; 0,071); при этом статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения не наблюдалось (рисунок 2).

Учитывая способность Г-МЛСК подавлять пролиферацию и вызывать анергию Т-клеток и ингибировать функциональную активность антигенпрезентирующих клеток, можно предположить, что Г-МЛСК также играют важную роль в хронизации ЦМВИ.

Анализ количества регуляторных Т-клеток в образцах периферической крови не выявил статистически значимых различий в их содержании в основной группе и группе сравнения. У пациентов с острой ЦМВИ и тромбозами наблюдалось снижение количества регуляторных Т-клеток в 3,1 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой здоровых добровольцев (медианы показателей: 0,79 % (0,57; 1,09) и 2,45 % (2,005; 3,845) соответственно). У пациентов с неосложненной острой ЦМВИ данный показатель также был снижен по сравнению с контрольным значением в 3,6 раза ($p < 0,001$) (медианы показателей: 0,68 % (0,21; 1,03) и 2,45 % (2,005; 3,845) соответственно).

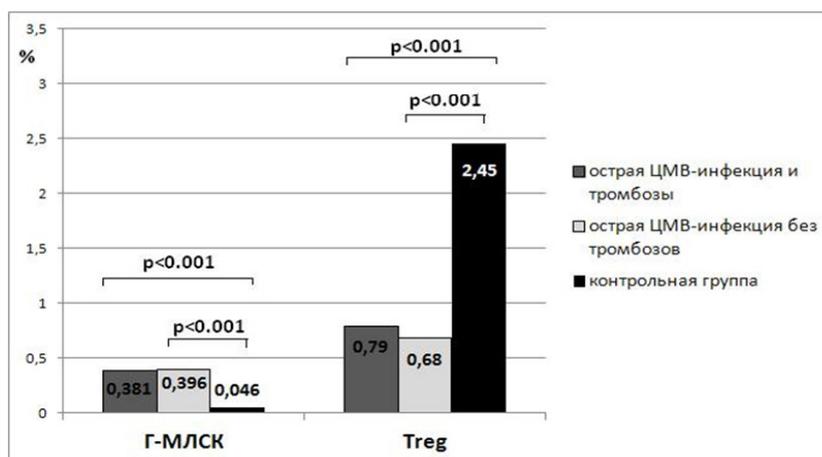


Рисунок 2. Содержание Г-МЛСК и регуляторных Т-клеток (в % от общего числа лимфоцитов) в венозной крови у исследованных пациентов с острой ЦМВ-инфекцией и тромбозами, острой ЦМВ-инфекцией без тромбозов и контрольной группы, представленное в % от лейкоцитов
 Figure 2. Content of G-MLSCs and regulatory T-cells (% of the total number of lymphocytes) in venous blood of the studied patients with acute CMV infection and thrombosis, acute CMV infection without thrombosis and control group, presented in % of leukocytes

Результаты иммунофенотипирования CD3+ клеток в исследованных образцах крови позволили установить некоторые закономерности в распределении Т-клеток по стадиям дифференцировки. При имевшей место индивидуальной вариабельности в соотношении анализируемых клеточных субпопуляций тем не менее можно проследить тенденцию к увеличению доли более зрелых клеток (TEM, TEM RA) при уменьшении процента «наивных» клеток.

При анализе среднегрупповых показателей (рисунок 3) установлено, что содержание «наивных» клеток у пациентов с острой ЦМВИ статистически значимо снижено по сравнению с контрольной группой: в 3,2 раза ($p < 0,001$) при неосложненном тромбозами течении (медианы показателей: 13,20 % (3,8; 28,1) и 41,90 % (34,6; 46,8) соответственно) и в 3,1 раза ($p = 0,03$) в случае ЦМВИ, сопровождающейся тромботическими

нарушениями (медианы показателей: 13,60 % (9,2; 17,0) и 41,90 % (34,6; 46,8) соответственно). Изменения в содержании субпопуляций ТСМ-клеток носили аналогичный характер, но были менее выражены: процент клеток был снижен относительно контрольного показателя в 1,7 и 1,5 раза ($p = 0,005$) соответственно. Приблизительно двукратное увеличение относительного количества по сравнению с контрольным значением (17,30 % (16,3; 21,4)) наблюдалось для субпопуляции клеток эффекторно-памяти (TEM) как в основной группе пациентов (35,00 % (30,1; 42,9)), так и в группе сравнения (41,70 % (23,4; 61,2)). У пациентов с ЦМВИ и тромбозами было отмечено более выраженное увеличение содержания терминально-дифференцированных клеток по сравнению с пациентами, у которых ЦМВИ не сопровождалась развитием тромботических осложнений (в 3,1 раза ($p = 0,025$) и 2,2 раза ($p = 0,028$)).

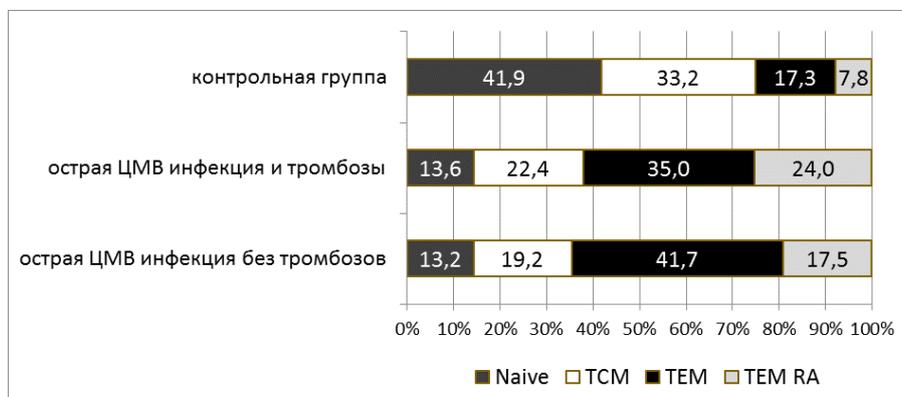


Рисунок 3. Процентное содержание CD3+ Т-клеток (в % от общего числа лимфоцитов), находящихся на разных стадиях дифференцировки, в исследованных группах
 Figure 3. Percentage of CD3+ T-cells (% of the total number of lymphocytes) at different stages of differentiation in the studied groups

Обсуждение

Многокомпонентность и сложные взаимосвязи между отдельными компонентами иммунной системы не дают возможности однозначной трактовки полученных результатов. С другой стороны, количество наблюдений недостаточно для получения строгих, статистически обоснованных выводов. Вместе с тем исключение иных возможных причин тромбозов позволяет осторожно предположить как наличие прямой связи острой ЦМВИ с венозным тромбозом (в нашем случае — ТЭЛА), так и участие иммунных механизмов в их формировании; триада «острая ЦМВИ — иммунная дисфункция — венозный тромбоз» активно исследуется [17].

Г-МЛСК, как известно, играют важную роль в модуляции воспалительных процессов за счет подавления функции CD4+ или CD8+ Т-клеток. Повышенное содержание данной клеточной субпопуляции может в последующем приводить к подавлению иммунного ответа у инфицированных ЦМВ пациентов. В то же время усиление супрессивной активности Г-МЛСК в определенной мере можно рассматривать и как адаптивную реакцию, направленную на ограничение ЦМВ-индуцированного Т-клеточного ответа с целью минимизации возможного повреждения тканей [18, 19].

Для ЦМВ по сравнению с другими патогенами характерен относительно высокий вклад Т-клеточного звена иммунитета в распознавание цитомегаловирусных антигенов, что обуславливает важную роль регуляторных Т-клеток в иммунной регуляции при данной инфекции. Так, например, показано, что снижение количества регуляторных Т-клеток приводит к усилению эффекторного Т-клеточного ответа на антиген pp65 ЦМВ [20]. В свою очередь, избыточная активность эффекторных Т-клеток рассматривается как одно из пусковых звеньев, запускающих повреждение эндотелиальных клеток и опосредующих развитие

воспалительных процессов в стенке сосудов [21], приводящих в последующем к тромбозам.

Гетерогенность субпопуляционного распределения присутствует во всех исследованных группах, при этом наиболее отчетливо она заметна среди пациентов с неосложненной ЦМВИ. Это может объясняться различными адаптивными функциональными возможностями организма, которые формируют индивидуальные приспособительные реакции к вирусной персистенции и функциональную готовность иммунной системы к антигенной нагрузке.

Увеличение у пациентов с острой ЦМВИ количества эффекторных и терминально-дифференцированных Т-лимфоцитов памяти (TEM, TEM RA) может способствовать длительному сохранению активности и способности синтезировать цитотоксические молекулы, несмотря на терминальную степень дифференцировки [19, 22]. Снижение количества «наивных» Т-лимфоцитов может также в определенной мере вносить свой вклад в уменьшение образования субпопуляции так называемых индуцированных регуляторных клеток, образование которых происходит на периферии за счет антигенной активации из «наивных» Т-клеток [24].

Заключение

Высокий уровень антиген-специфического Т-клеточного ответа и низкое содержание Т-регуляторных клеток могут говорить о недостаточном контроле пролиферации Т-цитотоксических лимфоцитов, что может способствовать длительной персистенции вируса и развитию хронического воспаления стенки сосуда, что требует дальнейшего изучения. Мы предполагаем, что у пациентов с острой ЦМВИ появляется дополнительный независимый фактор риска тромбоза, что необходимо учитывать при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Список литературы / References

1. Diaverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiology Spectrum*. 2016 Aug;4(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>
2. Fowler K, Mucha J, Neumann M, Lewandowski W, Kaczanowska M, Grys M, et al. A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development. *BMC Public Health*. 2022 Sep 1;22(1):1659. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13971-7>
3. Lachmann R, Loenenbach A, Waterboer T, Brenner N, Pawlita M, Michel A, et al. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. *PLoS One*. 2018 Jul 25;13(7):e0200267. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200267>
4. Shnyder M, Nachshon A, Krishna B, Poole E, Boshkov A, Binyamin A, et al. Defining the transcriptional landscape during cytomegalovirus latency with single-cell RNA sequencing. *mBio*. 2018 Mar 13;9(2):e00013-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00013-18>
5. DiNardo AR, Netea MG, Musher DM. Postinfectious epigenetic immune modifications - a double-edged sword. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):261-270. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2028358>
6. Ishii T, Sasaki Y, Maeda T, Komatsu F, Suzuki T, Urita Y. Clinical differentiation of infectious mononucleosis that is caused by Epstein-Barr virus or cytomegalovirus: a single-center case-control study in Japan. *J Infect Chemother*. 2019 Jun;25(6):431-436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.01.012>
7. Yamada N, Kaneko M, Yang L, Matsuzawa S, Minematsu T, Kodama Y. Cell-mediated and humoral immune responses to human cytomegalovirus in pregnant women with vertically transmitted infection following primary infection: A case report. *J Infect Chemother*. 2023 Nov;29(11):1071-1074. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2023.07.004>

8. Forte E, Zhang Z, Thorp EB, Hummel M. Cytomegalovirus latency and reactivation: an intricate interplay with the host immune response. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Mar 31;10:130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00130>
9. Lam VC, Lanier LL. NK cells in host responses to viral infections. *Curr Opin Immunol.* 2017 Feb;44:43-51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.11.003>
10. Patel M, Vlahava VM, Forbes SK, Fielding CA, Stanton RJ, Wang EY. HCMV-encoded NK modulators: lessons from in vitro and in vivo genetic variation. *Front Immunol.* 2018 Oct 1;9:2214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02214>
11. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The roles of host and viral antibody Fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front Immunol.* 2019 Sep 6;10:2110. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02110>
12. Basinger J, Kapp ME. Cytomegalovirus pneumonia presenting as pulmonary nodules. *Autops Case Rep.* 2021 Oct 21;12:e2021362. DOI: <http://dx.doi.org/10.4322/acr.2021.362>
13. Lefevre L, Schibler M, Lalive PH. Elsberg syndrome secondary to cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient: a case report. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Dec 23;10(2):e200079. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000200079>
14. Gugliesi F, Pasquero S, Griffante G, Scutera S, Albano C, Pacheco SFC, et al. Human cytomegalovirus and autoimmune diseases: where are we? *Viruses.* 2021 Feb 8;13(2):260. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020260>
15. Paran Y, Shalev V, Steinvil A, Justo D, Zimmerman O, Finn T, et al. Thrombosis following acute cytomegalovirus infection: a community prospective study. *Ann Hematol.* 2013 Jul;92(7):969-974. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-013-1715-3>
16. Walter G, Richert Q, Ponnampalam A, Sharma A. Acute superior mesenteric vein thrombosis in the setting of cytomegalovirus mononucleosis: a case report and review of the literature. *Lancet Infect Dis.* 2021 Jul;21(7):e202-e207. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30782-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30782-9)
17. Sherman S, Eytan O, Justo D. Thrombosis associated with acute cytomegalovirus infection: a narrative review. *Arch Med Sci.* 2014 Dec 22;10(6):1186-90. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47828>
18. Forghani P, Petersen CT, Waller EK. Activation of VIP signaling enhances immunosuppressive effect of MDSCs on CMV-induced adaptive immunity. *Oncotarget.* 2017 Sep 7;8(47):81873-81879. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20704>
19. Manandhar T, Hò GT, Pump WC, Blasczyk R, Badoeding C. Battle between host immune cellular responses and HCMV immune evasion. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 24;20(15):3626. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153626>
20. Van de Berg PJ, Yong SL, Remmerswaal EB, van Lier RA, ten Berge IJ. Cytomegalovirus-induced effector T cells cause endothelial cell damage. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 May;19(5):772-729. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00011-12>
21. Bayard C, Lepetitcorps H, Roux A, Larsen M, Fastenackels S, Salle V, et al. Coordinated expansion of both memory T cells and NK cells in response to CMV infection in humans. *Eur J Immunol.* 2016 May;46(5):1168-1179. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201546179>
22. Vieira Braga FA, Hertoghs KM, van Lier RA, van Gisbergen KP. Molecular characterization of HCMV-specific immune responses: Parallels between CD8(+) T cells, CD4(+) T cells, and NK cells. *Eur J Immunol.* 2015 Sep;45(9):2433-2445. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545495>
23. Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat Rev Immunol.* 2016 Jun;16(6):367-377. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.38>
24. Lozada JR, Zhang B, Miller JS, Cichocki F. NK Cells from Human Cytomegalovirus-Seropositive Individuals Have a Distinct Metabolic Profile That Correlates with Elevated mTOR Signaling. *J Immunol.* 2023 Aug 15;211(4):539-550. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2200851>

Информация об авторах / Information about the authors

Доценко Марина Леонидовна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3061-1836>

e-mail: mar_dots@mail.ru

Фомина Елена Георгиевна, д.б.н., заведующий лабораторией иммунологии и клеточной биотехнологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3895-274X>

e-mail: feg1@tut.by

Гуцалюк Игорь Ярославович, врач-инфекционист, заведующий диагностическим отделением, УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»; аспирант кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1166-8561>

e-mail: igor.gutsaliuk@tut.by

Григорьева Елена Евгеньевна, к.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Marina L. Dotsenko, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Infectious Diseases Department, Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3061-1836>

e-mail: mar_dots@mail.ru

Elena G. Fomina, Doctor of Biological Sciences, Head of the Head of the Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3895-274X>

e-mail: feg1@tut.by

Ihar Ya. Hutsaliuk, Infectious Disease Doctor, Head of the Diagnostics Department, Minsk City Clinical Infectious Diseases Hospital, PhD student of the Department of Infectious Diseases, Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1166-8561>

e-mail: igor.gutsaliuk@tut.by

Elena E. Grigorieva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Leading Researcher, Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3919-0625>

e-mail: grigus@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Доценко Марина Леонидовна

e-mail: mar_dots@mail.ru

Marina L. Dotsenko

e-mail: mar_dots@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 18.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 19.07.2023

Принята к публикации / Revised 24.11.2023

УДК 616-007.43-089-77-06

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-08>

Клиническая характеристика и оценка частоты осложнений после оперативного лечения пациентов со свободными и ущемленными грыжами с применением синтетических имплантатов

А. А. Лызиков¹, Е. Л. Артюшков², Е. Ю. Дорошко², М. Л. Каплан²

¹Университетская клиника Бредфордского университета, г. Бредфорд, Великобритания

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Дать клиническую оценку и провести сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов со свободными и ущемленными грыжами различных локализаций после ненатяжной герниопластики с применением синтетических имплантатов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 965 медицинских карт стационарных пациентов, которым в плановом и экстренном порядке выполнялись ненатяжные герниопластики при грыжах различных локализаций в период с 2018 по 2022 г. Обработку результатов исследования проводили методами прикладной статистики с использованием MS Excel и программного пакета для статистического анализа «Statistica», 10.0. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. В исследовании было выявлено, что в послеоперационном периоде после ненатяжной герниопластики у пациентов с ущемленными грыжами частота осложнений составила 15,8 %. При этом частота осложнений была больше после герниопластики по «onlay» у пациентов с ущемленными грыжами, чем у пациентов со свободными грыжами. Частота послеоперационных осложнений у пациентов с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами в 8,3 раза выше, чем у пациентов со свободными послеоперационными вентральными грыжами. В послеоперационном периоде у пациентов с ущемленными грыжами выявлены такие осложнения, как серома и инфильтрат послеоперационной раны в 10,5 и 5,2 % случаев. Продолжительность стационарного лечения пациентов с осложнениями после герниопластики в 2,6 раза больше в сравнении с пациентами без осложнений ($p < 0,05$).

Заключение. В послеоперационном периоде у пациентов с ущемленными грыжами частота осложнений наблюдалась в 15,8 % случаев, а у пациентов со свободными и невправимыми грыжами — в 1,5 % случаев. Клинически были выявлены такие послеоперационные осложнения, как серомы, инфильтраты послеоперационной раны, лигатурные свищи, гематома мошонки, орхит, абсцесс послеоперационной раны.

Ключевые слова: ущемленные грыжи, раневые осложнения, синтетические протезы, герниопластика

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Для цитирования: Лызиков АА, Артюшков ЕЛ, Дорошко ЕЮ, Каплан МЛ. Клиническая характеристика и оценка частоты осложнений после оперативного лечения пациентов со свободными и ущемленными грыжами с применением синтетических имплантатов. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):63–69. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-08>

Clinical characteristics and assessment of the frequency of complications after surgical treatment of patients with free and strangulated hernias using synthetic implants

Aleksey A. Lyzikov¹, Evgeniy L. Artyushkov², Yauheni Y. Doroshko², Mark L. Kaplan²

¹Bradford Teaching Hospital, Bradford, United Kingdom

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To give a clinical assessment and conduct a comparative analysis of the frequency of postoperative complications in patients with free and strangulated hernias of various localizations after tension-free hernioplasty using synthetic implants.

© А. А. Лызиков, Е. Л. Артюшков, Е. Ю. Дорошко, М. Л. Каплан, 2023

Materials and methods. A retrospective analysis of 965 medical records of inpatient patients who underwent tension-free hernioplasty for hernias of various localizations in the period from 2018 to 2022 was carried out. The results of the study were processed using applied statistics using MS Excel and a software package for statistical analysis "Statistica v. 10.0". Statistically significant differences were considered at $p < 0.05$.

Results. The study revealed that in the postoperative period after tension-free hernioplasty in patients with strangulated hernias, the complication rate was 15.8%. At the same time, the frequency of complications was higher after "onlay" hernioplasty in patients with strangulated hernias than in patients with free hernias. The frequency of postoperative complications in patients with impaired postoperative ventral hernias is 8.3 times higher than in patients with free postoperative ventral hernias. In the postoperative period, complications such as seroma and infiltration of the postoperative wound were detected in 10.5 and 5.2% of cases in patients with strangulated hernias. The duration of inpatient treatment for patients with complications after hernioplasty is 2.6 times longer compared to patients without complications ($p < 0,05$).

Conclusion. In the postoperative period, in patients with strangulated hernias, the incidence of complications was observed in 15.8% of cases, and in patients with free and irreducible hernias - in 1.5% of cases. Clinically, such postoperative complications as seromas, infiltrates of the postoperative wound, ligature fistulas, scrotal hematoma, orchitis, abscess of the postoperative wound were identified.

Keywords: *strangulated hernias, wound complications, synthetic prostheses, hernioplasty*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was carried out without financial support.

For citation: Lyzikov AA, Artyushkov EL, Doroshko YaY, Kaplan ML. Clinical characteristics and assessment of the frequency of complications after surgical treatment of patients with free and strangulated hernias using synthetic implants. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):63–69. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-08>

Введение

В настоящее время около 25 % всех оперативных вмешательств в мире составляют операции по поводу грыж передней брюшной стенки [2]. Отдаленные результаты при пластике грыж местными тканями характеризовались высокой частотой рецидивов, которая достигала 60 % [4, 11, 14]. Следующим этапом развития была разработка ненатяжных пластик, которые требовали применения пластических материалов, являющихся стандартом при герниопластике в последние годы [23]. Использование сетчатых протезов при лечении пациентов с грыжами передней брюшной стенки, в том числе с ущемленными грыжами, способствует значительному уменьшению частоты рецидивов: с 40–60 до 10 %, что обеспечивает хорошие показатели качества жизни [1, 3, 6, 11]. В одном из многоцентровых исследований получены данные, что частота рецидивов за 10 лет после пластики послеоперационной вентральной грыжи местными тканями была статистически выше и составила 63 %, в то время как при пластике сетчатым протезом частота рецидивов была 32 % [9]. В то же время остается неизменной частота раневой инфекции при выполнении герниопластики, в том числе при ущемленных грыжах. Частота инфицирования области хирургического вмешательства после пластики грыжи сетчатым протезом достигает 14 % [5, 10, 15, 20]. Бактерии, вегетирующие на коже передней брюшной стенки, являются

основными возбудителями, которые приводят к инфекционным осложнениям у отдельных групп пациентов [16]. Основным этиологическим фактором для инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus ssp*, *Sytreptococcus ssp* и *Escherichia coli* [8, 13, 20, 21, 22]. Пациенты, перенесшие пластику вентральной послеоперационной грыжи в загрязненном операционном поле, имеют больший риск развития инфекции области хирургического вмешательства, чем пациенты, которым выполняли пластику на чистых ранах [10,17]. Достоверно доказано, что после герниопластики в условиях инфицирования как минимум в течение 90 суток сохраняется бактериальная контаминация зоны вмешательства даже при отсутствии макроскопических признаков воспаления. Клинические признаки инфекции могут возникнуть через недели, месяцы или даже годы после имплантации [12]. Многие хирурги считают, что у пациентов, которым выполнялось грыжесечение с применением нерассасывающихся протезов при ущемленных или ущемленных грыжах с ассоциированной кишечной непроходимостью, происходит их инфицирование более чем в 10 % случаев [7, 18, 23]. Другие, предрасполагающие к развитию инфекционных послеоперационных осложнений, факторы включают в себя большую продолжительность операции, образование послеоперационной гематомы, развитие рецидивирующей серомы, требующей повторной аспира-

ции. Локализация грыжи также может влиять на риск инфицирования, так как послеоперационные вентральные и пупочные грыжи имеют значительно более высокую частоту инфекции области хирургического вмешательства по сравнению с паховыми и бедренными грыжами [15, 19].

Цель исследования

Дать клиническую оценку и провести сравнительный анализ частоты послеоперационных осложнений у пациентов после ненатяжной герниопластики со свободными и ущемленными грыжами различных локализаций.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 965 медицинских карт стационарных пациентов, которым в плановом и экстренном порядке выполнялась ненатяжная герниопластика при грыжах различных локализаций, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях учреждений «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» и «Городская клиническая больница № 3» в период с 2018 по 2022 г.

Все пациенты были разделены на две группы: в первую группу были включены пациенты, которым выполнялись оперативные вмешательства по поводу свободных и невправимых грыж (927 человек), во вторую группу вошли пациенты с ущемленными грыжами различных локализаций (38 человек).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью Microsoft Excel, 2016 и программного пакета для статистического анализа «Statistica», 10.0 с применением методов непараметрического анализа: для количественных данных — U-критерий Манна – Уитни, для качественных данных — критерий χ^2 с поправкой Йетса, количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me (Q1; Q3)). Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование вошло 965 пациентов, из них 285 (29,5 %) женского пола и 680 (70,5 %) мужского пола (рисунок 1).

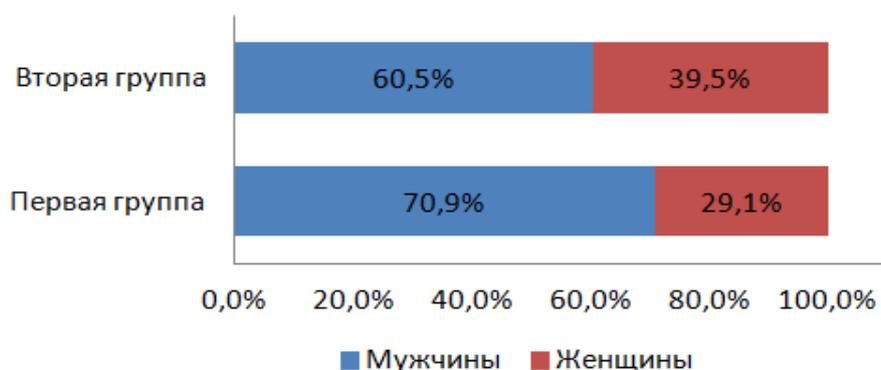


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от половой принадлежности
Figure 1. Distribution of patients depending on gender

В первой группе — 927 (96 %) пациентов, из них 657 мужчин и 270 женщин, во второй группе — 38 (4 %) пациентов, из них мужчин — 23, женщин — 15. Различия данных по половой принадлежности являлись статистически незначимыми ($\chi^2 = 1,41$; $p = 0,2344$).

В первой группе возраст пациентов составил 61 год (52; 69), во второй — 63,5 года (57; 72). При сравнении групп были выявлены статистически незначимые различия по возрасту пациентов (U-критерий Манна – Уитни; $p > 0,05$).

В послеоперационном периоде у 14 (1,5 %) пациентов первой группы были выявлены ос-

ложнения, в то время как у пациентов второй группы — у 6 (15,8 %). Данные различия являлись статистически значимыми ($\chi^2 = 29,97$; $p < 0,0001$).

В первой группе были выявлены следующие осложнения: лигатурные свищи — у 2 пациентов, серомы — у 2 пациентов, инфильтрат послеоперационной раны — у 3 пациентов, гематомы мошонки — у 2 пациентов, орхит — у 1 пациента, серома с последующим образованием инфильтрата — у 3 пациентов, серома с последующим образованием инфильтрата и абсцесса — у 1 пациента. Во второй группе у пациентов было

выявлено 4 серомы и 2 инфильтрата послеоперационной раны. Структура и частота послеоперационных осложнений у пациентов первой и второй групп представлена на рисунке 2.

пациентов первой и второй групп представлена на рисунке 2.

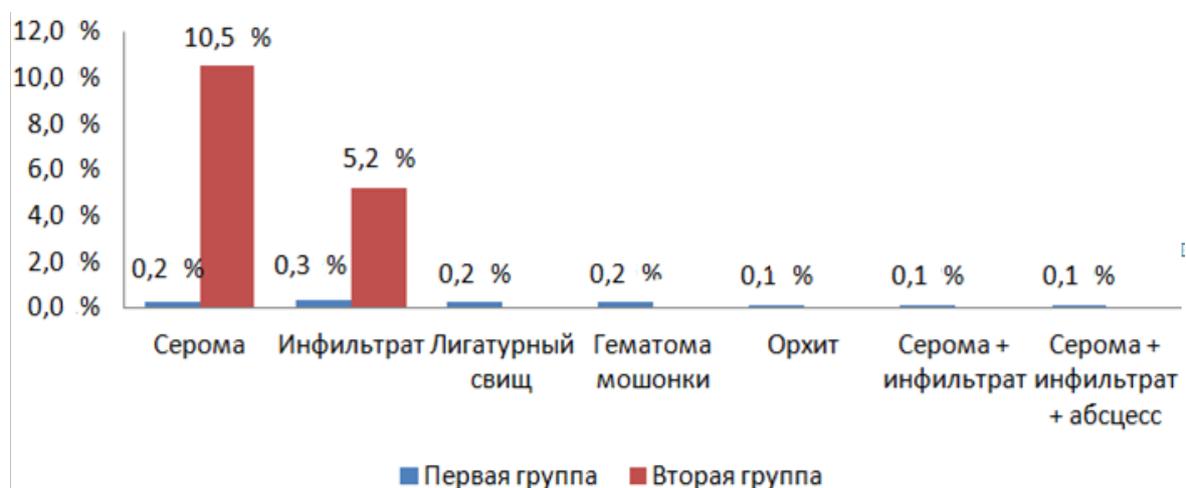


Рисунок 2. Структура и частота послеоперационных осложнений у пациентов
Figure 2. Structure and frequency of postoperative complications in patients

Всем пациентам выполнялись различные виды ненатяжных герниопластик. Пациентам первой группы были выполнены следующие оперативные вмешательства: пластика по Лихтенштейну — 498 пациентам, осложнения выявлены у 5 (1 %) пациентов, пластика «onlay» — 296 пациентам, осложнения — у 7 (2,4 %) пациентов, пластика «sublay» —

83 пациентам, осложнения — у 1 (1,2 %), пластика «inlay» — 7 пациентам, задняя сепарационная пластика — 43 пациентам, осложнения — у 1 (2,3 %). Пациентам второй группы выполнена пластика по Лихтенштейну в 18 случаях, осложнение было в 1 (5,6 %) случае, пластика «onlay» — в 20 случаях, осложнения — в 5 (25 %) случаях (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение частот послеоперационных осложнений у пациентов первой и второй групп после различных ненатяжных герниопластик

Table 1. Comparison of the frequency of postoperative complications in patients of the first and second groups after various tension-free hernia repair

Вид пластики	Первая группа, %	Вторая группа, %	χ^2	p
Пластика по Лихтенштейну	1	5,6	0,42	> 0,05
Пластика «onlay»	2,4	25	20,44	< 0,0001
Пластика «sublay»	1,2	—	—	—
Пластика «inlay»	—	—	—	—
Задняя сепарационная пластика	2,3	—	—	—

Пациенты первой группы с послеоперационными осложнениями имели следующую локализацию грыж: вентральная послеоперационная грыжа — у 7 пациентов, паховая свободная была у 4 пациентов, пахово-мошоночная рецидивная — у 2 пациентов, пупочная рецидивная — у 1 пациента. Пациенты второй группы с послеоперационными осложнениями имели грыжи

следующих локализаций: послеоперационная вентральная грыжа — 4 пациента, грыжа белой линии живота — 1 пациент, пахово-мошоночная грыжа — 1 пациент. У пациентов со свободными паховыми грыжами в 4 из 502 (0,8 %) случаев были осложнения, в то время как у пациентов с ущемленными паховыми грыжами осложнений не было. У пациентов со свободными пахово-мо-

шоночными грыжами в 2 из 69 (3 %) случаев были осложнения, в то время как у пациентов с ущемленными пахово-мошоночными грыжами — в 1 из 3 (33 %) случаев ($\chi^2 = 1,22$; $p = 0,268$). У пациентов с ущемленной грыжей белой линии живота в 1 из 4 (25 %) случаев выявлены осложнения в послеоперационном периоде, у пациентов со свободной грыжей белой линии живота осложнений не было. Послеоперационные осложнения у пациентов со свободными после-

перационными вентральными грыжами выявлены в 7 из 187 (3,7 %) случаев, в то время как у пациентов с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами — в 4 из 13 (30,8 %) случаев. Таким образом, частота послеоперационных осложнений у пациентов с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами в 8,3 раза выше, чем у пациентов со свободными послеоперационными вентральными грыжами ($\chi^2 = 12,28$; $p = 0,0005$) (таблица 2).

Таблица 2. Соотношение частоты послеоперационных осложнений у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами после ненапряжной герниопластики
Table 2. Ratio of the frequency of postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias after tension-free hernioplasty

Локализация грыжи	Соотношение: первая группа / вторая группа	p
Послеоперационная вентральная грыжа	1/8,3	0,0005

Длительность оперативного вмешательства у пациентов первой группы — 60 (45; 75) минут, второй группы — 70 (80; 110) минут. Данные различия являлись статистически значимыми (критерий Манна – Уитни; $p < 0,05$).

У 6 из 20 пациентов (30 %) с послеоперационными осложнениями было выполнено микробиологическое исследование и были определены следующие возбудители: *St. aureus* — у 2 пациентов с лигатурным свищем и серомой, *E. coli* — у 1 пациента с серомой, роста микрофлоры не было у 3 пациентов, которые имели

такие осложнения, как инфильтрат, лигатурный свищ и серома послеоперационной раны.

Длительность стационарного лечения статистически не различалась у пациентов первой и второй группы: 8 (7; 11) дней и 11 (9; 14) дней (U-критерий Манна – Уитни; $p > 0,05$) соответственно. При этом пациенты, у которых в послеоперационном периоде были осложнения, находились на стационарном лечении 21 (12; 25,75) день, а пациенты без осложнений — 8 (7; 11) дней (U-критерий Манна – Уитни; $p < 0,001$) (рисунок 3).

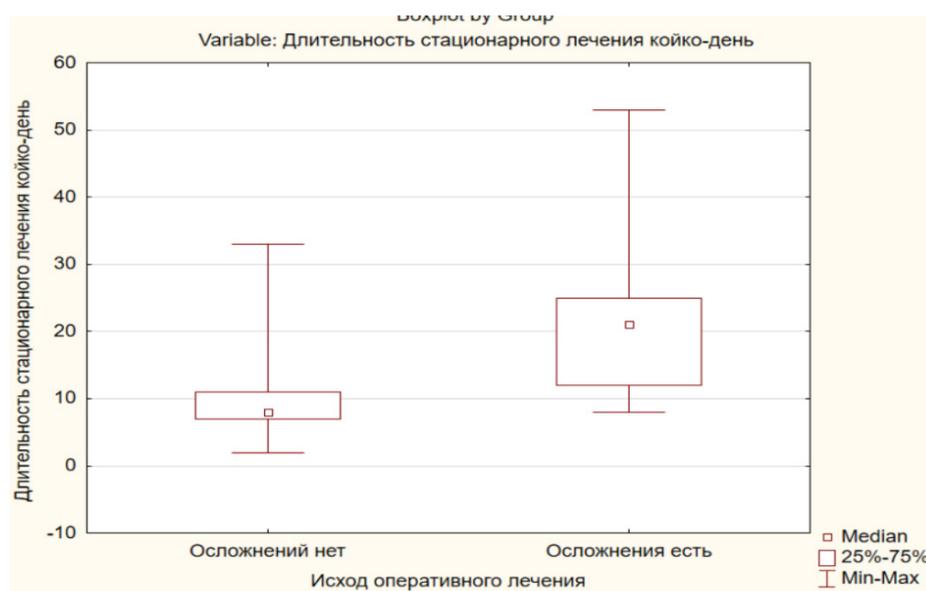


Рисунок 3. Сравнение длительности стационарного лечения пациентов с осложнениями в послеоперационном периоде и без осложнений

Figure 3. Comparison of the duration of inpatient treatment in patients with and without complications in the postoperative period

Заключение

В исследовании было выявлено, что в послеоперационном периоде у пациентов с ущемленными грыжами частота осложнений была значимо больше (в 15,8 % случаев), чем у пациентов со свободными и невправимыми грыжами (в 1,5 % случаев) ($p < 0,05$).

Частота послеоперационных осложнений у пациентов с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами в 8,3 раза выше, чем у пациентов со свободными послеоперационными вентральными грыжами ($p < 0,05$).

Частота осложнений статистически значимо выше после герниопластики по «onlay» у пациентов с ущемленными грыжами (25 % случаев), чем у пациентов со свободными грыжами (2,4 % случаев) ($p < 0,05$).

У пациентов с ущемленными грыжами в послеоперационном периоде выявлены такие осложнения, как серома и инфильтрат послеоперационной раны — в 10,5 и 5,2 % случаев, а у пациентов со свободными грыжами до 0,3 % случаев встречались такие осложнения, как лигатурные свищи, серомы и инфильтраты послеоперационной раны, гематомы мошонки, орхит, серома с последующим образованием инфильтрата, серома с последующим образованием инфильтрата и абсцесса.

Продолжительность стационарного лечения пациентов с осложнениями после герниопластики в 2,6 раза больше в сравнении с пациентами без осложнений ($p < 0,05$).

Список литературы / References

1. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шестаков Е.В. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2014;(8):67-70. [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22381338>
2. Zhukov BN, Bystrov SA, Shestakov EV. Optimization of surgical treatment of patients with restrained herhia of the abdominal wall. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2014;(8):67-70. [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22381338> (In Russ.).
3. Иванов Ю.В., Панченков Д.Н., Афонина Н.С., Чуగుнов В.С. Медико-экономические подходы к выбору способа хирургического лечения паховых грыж в современных условиях страховой медицины. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2016;9(1):10-18. [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27497612>
4. Ivanov YV, Panchenkov DN, Afonin NS, Chugunov VS. The Medical Economic Approaches to the Choice of Method of Surgical Treatment of Inguinal Hernias in Modern Conditions of Insurance Medicine. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2016;9(1):10-18. (In Russ.). [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27497612> (In Russ.).
5. Юрасов А.В., Абовян Л.А., Курашвили Д.Н., Лысенко М.В., Дубров В.Э. Отдаленные результаты оперативного лечения больных с пупочными грыжами и диастазом прямых мышц живота. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014;(4):309-314. [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23435570>
6. Iurasov AV, Abovian LA, Kurashvil DN. Distant results of surgical treatment in patients with umbilical hernia and diastasis recti. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2014;(4):309–314. (In Russ.). [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23435570> (In Russ.).
7. Юрасов А.В., Шестаков А.П., Курашвили Д.Н., Абовян Л.А. Современная концепция хирургического лечения больных с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2014;(7):405-413. [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23435585>
8. Iurasov AV, Shestakov AL, Kurashvil DN, Abovian LA. The modern concept of surgical treatment of patients with postoperative hernias of the anterior abdominal wall. *Vestnik of experimental and clinical surgery*. 2014;(7):405-413. [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23435585> (In Russ.).
9. Alvarez J, Baldonado R, Bear I, Solis J, Alvarez P, Jorge-Bessa S, Abdel-Razek A. Results of prosthetic mesh repair in the emergency management of the acutely incarcerated and/or strangulated ventral hernias: a 7 years study. *Hernia*. 2013;(17):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-012-0938-x>
10. Andersen L, Klein M, Ggenur I, Rosenberg J. Longterm recurrence and complication rates after incisional hernia repair with the open onlay technique. *BMC Surgery*. 2009;(9):6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471248296>
11. Bessa S, Abdel-Razek A. Results of prosthetic mesh repair in the emergency management of the acutely incarcerated and/or strangulated ventral hernias: a 7 years study. *Hernia*. 2013;17(1):59-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-012-0938-x>
12. Bliziotis I, Kasiakou S, Kapaskelis A, Falagas M. Mesh-related infection after hernia repair: case report of an emerging type of foreign-body related infection. *Infection*. 2006;34(1):46-48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-006-4140-x>
13. Burger J, Luijendijk R, Hop W, Halm J, Verdaasdonk E, Jeekel J. Long-term follow-up of a randomized controlled trial of suture versus mesh repair of incisional hernia. *Annals of surgery*. 2004;240(4):578-83. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000141193.08524.e7>
14. Choi J, Palaniappa N, Dallas K. Use of mesh during ventral hernia repair in clean-contaminated and contaminated cases: outcomes of 33,832 cases. *Annals of surgery*. 2012;(255):176-180. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31822518e6>
15. Cobb W, Harris J, Lokey J, McGill E, Klove K. Incisional herniorrhaphy with intraperitoneal composite mesh: a report of 95 cases. *The American surgeon*. 2003;69(9):784-788. [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14509327>
16. Diaz-Godoy A, Garcia-Urena M, Lopez-Monclus J. Searching for the best polypropylene mesh to be used in bowel contamination. *Hernia*. 2011;(15):173-179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-010-0762-0>
17. Falagas M, Kasiakou S. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(1):3-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01014.x>
18. Langer C, Liersch T, Kley C, Flosman M, Süß M, Siemer A, Becker H. Twenty-five years of experience in incisional hernia surgery. A comparative retrospective study of 432 incisional hernia repairs. *Chirurg*. 2003;74(7):638-645. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00104-002-0594-2>

15. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M, Tochikura N, Kaburagi M. A randomized trial of antibiotic prophylaxis for the prevention of surgical site infection after open mesh-plug hernia repair. *American journal of surgery*. 2014;207(4):476-484. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.01.047>

16. Napolitano L, Di Bartolomeo N, Aceto L, Waku M, Innocenti P. Use of prosthetic materials in incisional hernias: our clinical experience. *Il Giornale di chirurgia*. 2004;25(4):141-145. [date of access 2023 august 01]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15283407>

17. Polcz M, Pierce R, Olson M, Blankush J, Duke M, Broucek J, Bradley 3rd J. Outcomes of light and midweight synthetic mesh use in clean-contaminated and contaminated ventral incisional hernia repair: an ACHQC comparative analysis. *Surgical endoscopy*. 2022;(37):5583-5590. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09739-0>

18. San Miguel C, Melero D, Jiménez E, López P, Robin Á, Blázquez L, López-Monclús J, González E, Jiménez C, García-Ureña M. Long-term outcomes after prophylactic use of onlay mesh in midline laparotomy. *Hernia*. 2018;22(6):1113-1122. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-018-1833-x>

19. Sanchez V, Abi-Haidar Y, Itani K. Mesh infection in ventral incisional hernia repair: incidence, contributing factors,

and treatment. *Surgical infections*. 2011;12(3):205-210. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2011.033>

20. Stremitzer S, Bachleitner-Hofmann T, Gradl B, Gruenbeck M, Bachleitner-Hofmann B, Mittlboeck M, Bergmann M. Mesh graft infection following abdominal hernia repair: risk factor evaluation and strategies of mesh graft preservation. A retrospective analysis of 476 operations. *World journal of surgery*. 2010;(34):1702-1709. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0543-z>

21. Yabanoğlu H, Arer İ, Çalışkan K. The Effect of the Use of Synthetic Mesh Soaked in Antibiotic Solution on the Rate of Graft Infection in Ventral Hernias: A Prospective Randomized Study. *International surgery*. 2015;100(6):1040-1047. DOI: <https://doi.org/10.9738/INTSURG-D-14-00304.1>

22. Zafar H, Zaidi M, Qadir I, Memon A. Emergency incisional hernia repair: a difficult problem waiting for a solution. *Annals of surgical innovation and research*. 2012;6(1):1. DOI: <https://doi.org/10.1186/1750-1164-6-1>

23. Zhu L, Schuster P, Klinge U. Mesh implants: An overview of crucial mesh parameters. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(10):226-236. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i10.226>

Информация об авторах / Information about the authors

Лышков Алексей Анатольевич, д.м.н., профессор, со-судистый и эндоваскулярный хирург, Университетская клиника Бредфордского университета, Бредфорд, Великобритания
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>
e-mail: lyzиков@mail.ru

Артюшков Евгений Леонидович, ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-0164>
e-mail: artyushkov.e@mail.ru

Дорощко Евгений Юрьевич, к.м.н. ассистент кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>
e-mail: ronaldy93@mail.ru

Каплан Марк Львович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>
e-mail: kaplan_md@mail.ru

Alexei A. Lyzikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vascular Surgeon, Bradford Teaching Hospital, Bradford, United Kingdom
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0639-121X>
e-mail: lyzиков@mail.ru

Evgeniy L. Artyushkov, Assistant Lecturer at the Department of Surgical Diseases No.1 with the Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5493-0164>
e-mail: artyushkov.e@mail.ru

Yauheni Y. Doroshko, Candidate of Medical Sciences, Assistant Lecturer at Department of Surgical Diseases No.1 with the Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5395-5044>
e-mail: ronaldy93@mail.ru

Mark L. Kaplan, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Diseases No.1 with the Course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>
e-mail: kaplan_md@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Артюшков Евгений Леонидович
e-mail: artyushkov.e@mail.ru

Evgeniy L. Artyushkov
e-mail: artyushkov.e@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 14.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 26.10.2023

Принята к публикации / Revised 24.11.2023

УДК 616.61:616.36-004

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-09>

Патология почек при циррозе печени

Е. Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ структуры и частоты патологии почек при циррозе печени по данным секционного анализа и изучить взаимосвязь между острым почечным повреждением и инфекцией мочевыводящих путей.

Материалы и методы. Дизайн исследования смешанный: описательный и аналитический, который включал проведение ретроспективного исследования «случай – контроль» патологии почек по результатам протоколов патологоанатомических вскрытий на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» за январь 2022 – июль 2023 гг. и клинических, лабораторных, инструментальных, цитологических, микробиологических данных пациентов с циррозом печени. В исследование включено 98 умерших пациентов, из них 70 (71,4 %) мужчин, 28 (28,6 %) женщин. Средний возраст составил 53,9 года, большинство пациентов являлись лицами трудоспособного возраста — 72,9 % мужчин и 60,7 % женщин, 21,4 % — лицами молодого возраста.

Результаты. Наиболее распространенной патологией почек при циррозе печени по данным секционного анализа является острое почечное повреждение (57,1 %). Реже диагностированы абсцессы почек (3 %), тубулоинтерстициальный нефрит (2 %) и пиелонефрит (4 %). Несмотря на отсутствие у большинства пациентов с циррозом печени анамнеза заболеваний почек, классических клинических, лабораторно-инструментальных признаков поражения почечной ткани, на аутопсии выявлены макроскопические и микроскопические изменения почек в 100 % случаев. В 84,7 % случаев морфологически диагностирован острый тубулярный некроз от очагового (51 %) до тотального (19,4 %), который не всегда сопровождался повышением уровня сывороточного креатинина. Установлена связь умеренной силы между острым почечным повреждением и инфекцией мочевыводящих путей (OR = 14; 95 % CI 11,13–16,61).

Заключение. Наиболее частым осложнением цирроза печени, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, является острое почечное повреждение, которое связано с наличием инфекции мочевыводящих путей.

Ключевые слова: цирроз печени, острое почечное повреждение, гепаторенальный синдром

Благодарности. Автор выражает благодарность Стоме И. О. (ректору УО «Гомельский государственный медицинский университет») за научное консультирование, Воропаеву Е. В. (проректору по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет») за организацию научного исследования, Осипкиной О. В. (заведующему научно-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет») за помощь в проведении лабораторного этапа исследования, Зайцевой Л. П. (заведующему централизованной цитологической лабораторией У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер») за помощь в проведении цитологического исследования, Кобрусевой Л. А. (заведующему отделением гастроэнтерологии ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3») за организацию условий для проведения научного исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Малаева Е.Г. Патология почек при циррозе печени. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):70–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-09>

Kidney pathology in liver cirrhosis

Ekaterina G. Malaeva

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the structure and frequency of kidney pathology in liver cirrhosis according to sectional analysis and to study the relationship between acute renal injury and urinary tract infection.

Materials and methods. The design of the study is mixed: descriptive and analytical, which included conducting a retrospective case–control study of kidney pathology based on the results of the protocols of pathoanatomical autopsies on the basis of the state healthcare institution “Gomel Regional Clinical Pathoanatomical Bureau” for the period of January 2022 – July 2023 and clinical, laboratory, instrumental, cytological, microbiological data of patients with liver cirrhosis. The study included 98 deceased patients, including 70 (71.4%) men, 28 (28.6%) women. The average age was 53.9 years, the majority of patients were persons of working age — 72.9% of men and 60.7% of women, 21.4% were young people.

Results. The most common kidney pathology in liver cirrhosis according to sectional analysis is acute renal injury (57.1%). Kidney abscesses (3%), tubulointerstitial nephritis (2%) and pyelonephritis (4%) were less frequently diagnosed. Despite the absence of a history of kidney diseases in most patients with cirrhosis, classical clinical, laboratory and instrumental signs of renal tissue damage, macroscopic and microscopic changes of the kidneys were revealed in 100% of cases at autopsy. In 84.7% of cases, acute tubular necrosis was morphologically diagnosed from focal (51%) to total (19.4%), which was not always accompanied by an increase in serum creatinine levels. A moderate relationship was established between acute kidney injury and urinary tract infection (OR = 14; 95 % CI 11.13–16.61).

Conclusion. The most common complication of liver cirrhosis associated with an unfavorable prognosis is acute renal injury, which is associated with the presence of urinary tract infection.

Keywords: liver cirrhosis, acute kidney injury, hepatorenal syndrome

Acknowledgements. The author expresses her gratitude to Stoma I.O. (Rector of Gomel State Medical University) for scientific guidance, Voropaev E.V. (Vice-Rector for Scientific Work of Gomel State Medical University) for organization of the scientific research, Osipkina O.V. (Head of the Research Laboratory of Gomel State Medical University) for the assistance of conducting the laboratory stage of the research, Zaytseva L.P. (Head of the Centralized Cytological Laboratory at Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary), Kobruseva L.A. (Head of the Gastroenterology Department of Gomel City Clinical Hospital No. 3) for organizing the conditions for conducting the scientific research.

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Malaeva EG. Kidney pathology in liver cirrhosis. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(4):70–77. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-09>

Введение

Декомпенсированная стадия цирроза печени (ЦП) часто сопровождается нарушением почечной функции [1], которая возникает в результате острых и хронических, обратимых и необратимых, функциональных и структурных изменений почек.

Распространенным осложнением ЦП является острое почечное повреждение (ОПП), которое достоверно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом для пациентов. Частота ОПП у госпитализированных пациентов с циррозом достигает 50 % [2, 3]. Метаанализ 32 исследований доказал, что развитие ОПП при ЦП приводит к увеличению уровня госпитальной летальности (OR = 5,92), 30-дневной смертности (OR = 4,78), 90-дневной смертности (OR = 4.34) и снижению выживаемости пациентов с циррозом в течение года (OR = 4,82) по сравнению с пациентами без ОПП [1]. Риск неблагоприятного исхода коррелирует со стадией ОПП. Наиболее распространенными причинами ОПП у пациентов с ЦП являются преренальная недостаточность и острый тубулярный некроз (ОТН). ОПП может быть вызвано различными факторами, такими как бактериальные инфекции, прием нефротоксичных препаратов, острый интерстициальный нефрит, снижение перфузии почек при гастроинтестинальном

кровотечении, неконтролируемом применении диуретиков, диарее. Кроме того, менее распространенными, но не менее значимыми причинами ОПП у пациентов с заболеваниями печени могут быть абдоминальный компартмент-синдром, кардиоренальный синдром, связанный с цирротической кардиомиопатией и портопульмональной гипертензией, холемическая нефропатия, IgA-нефропатия, нефропатия, ассоциированная с вирусным гепатитом В/С [1, 4].

В соответствии с международными согласительными документами по диагностике и тактике ведения пациентов с ЦП с патологией почек — European Association for the Study of the Liver (EASL), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), International Ascites Club (IAC), Acute Kidney Injury Network (AKIN) — классификация, диагностические критерии и лечение поражений почек у пациентов с ЦП совершенствуются и проводится поиск новых методов и биомаркеров для диагностики типа поражения почек [3, 5–7]. С целью дифференциальной диагностики гепаторенального синдрома (ГРС) и ОТН изучаются и предлагаются новые биомаркеры повреждения почек — липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL), молекула повреждения почек-1 (KIM-1), цистатин С, кластерин, нетрин-1, тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и др. [8–10].

Многочисленные консенсусы вносили изменения в определение ОПП. ОПП при ЦП подразделяется на 2 группы — ГРС и не-ГРС. Известный ранее ГРС тип 1 относится к ГРС-ОПП, тип 2 — к ГРС-ХБП [7, 11]. ГРС-ОПП связан с вазоконстрикцией почечных сосудов в результате портальной гипертензии и характеризуется нарушением кровообращения в сосудах почек. Нарушения гемодинамики, которые наблюдаются при циррозе, приводят к снижению эффективной циркуляции объема крови и снижению почечной перфузии. Бактериальные инфекции, в том числе инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), являются триггером развития органной недостаточности и ГРС в частности [12, 13]. У 30 % пациентов с ГРС выявлен синдром системного воспалительного ответа без документально подтвержденной бактериальной инфекции. Системное воспаление характерно для ЦП, которое коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью портальной гипертензии. Основной причиной его возникновения является транслокация бактерий из кишечника в результате повышенной интестинальной проницаемости. Бактериальная транслокация индуцирует большой спектр генов, которые кодируют медиаторы воспалительного ответа. У пациентов с ЦП и ГРС установлена повышенная экспрессия Toll-like receptor-4 в тубулярных клетках почек и повреждение эпителиальных клеток канальцев почек, что подтверждает возможное наличие структурных изменений почек при ГРС [11, 14, 15].

В 2012 г. консенсус *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* обновил критерии ОПП, которые были адаптированы в 2015 г. IAC и согласно которым ОПП при ЦП в зависимости от повышения уровня сывороточного креатинина подразделяется на стадии 1А, 1В, 2, 3. Олигурия не включена в критерии ОПП [7, 11].

Лечение ОПП индивидуально. При преренальном типе ОПП рекомендуется объемное восполнение плазмы крови на основе альбумина. Лечение острого повреждения канальцев и острого интерстициального нефрита заключается в назначении поддерживающей терапии и, возможно, кортикостероидов при остром интерстициальном нефрите. Сосудосуживающая терапия (аналоги вазопрессина, в частности терлипрессин) и трансплантация печени являются основными методами лечения ОПП-ГРС. Своевременность назначения вазоконстрикторов, повышение среднего артериального давления и степень холестаза являются факторами, определяющими эффективность лечения ГРС. Для снижения внутрибрюшной гипертензии и застойных явлений в почечных венах показаны парацентез большого объема и диуретики. Противовирусные

препараты прямого действия с иммуносупрессивной или без нее используются для лечения нефропатии, ассоциированной с вирусными гепатитами. Таким образом, ОПП при циррозе печени требует тщательного учета множества потенциально патогенных факторов и осуществления целенаправленных терапевтических вмешательств [4, 11, 16, 17].

Цель исследования

Провести анализ структуры и частоты патологии почек при циррозе печени по данным секционного анализа и изучить взаимосвязь между острым почечным повреждением и инфекцией мочевыводящих путей.

Материалы и методы

Проведен анализ протоколов патологоанатомического вскрытия пациентов с циррозом печени на базе государственного учреждения здравоохранения (ГУЗ) «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» и патологоанатомического отделения общей патологии № 5 ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», которые находились на стационарном лечении в учреждении (У) «Гомельская областная клиническая больница», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3», ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», учреждении здравоохранения «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны» и последовательно поступали на аутопсию в период с января 2022 по июль 2023 г. включительно.

Дизайн исследования смешанный — описательный (98 пациентов) и аналитический (19 из 98 пациентов), который включал проведение ретроспективного исследования «случай – контроль» патологии почек по результатам протоколов патологоанатомического вскрытия (группы с наличием и отсутствием ГРС) и клинических, лабораторных, инструментальных, цитологических, микробиологических данных пациентов с циррозом печени во время госпитализации (группы с наличием и отсутствием ИМВП).

Исследование мочи на микрофлору и чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам проводилось с использованием стандартных методик микробиологического исследования на базе государственного учреждения «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Цитологическое исследование клеточного осадка мочи проводилось на базе У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер».

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.2. Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность (χ^2). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$. С целью определения связи между ГРС и ИМВП определялись отношение шансов (OR) и 95 % доверительный интервал (95 % CI).

Результаты и обсуждение

В описательное исследование включено 98 умерших пациентов с циррозом печени, из них 70 (71,4 %) мужчин, 28 (28,6 %) женщин. Средний

возраст составил 53,9 года, у мужчин — 53,7 года, женщин — 54,4 года. Следует отметить, что 51 (72,9 %) мужчина и 17 (60,7 %) женщин являлись лицами трудоспособного возраста и 21 (21,4 %) умерший пациент с циррозом печени — лицами молодого возраста (до 44 лет). Средний возраст умерших пациентов, включенных в ретроспективное исследование, составил 47,9 года, из них мужчин — 12 (63,1 %), женщин — 7 (36,9 %).

Наиболее распространенными причинами смерти пациентов с ЦП явились ГРС (57,1 %) и острая постгеморрагическая анемия в результате кровотечений (27,5 %), в большинстве из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) (26 из 27 случаев) (таблица 1).

Таблица 1. Непосредственная причина смерти пациентов с циррозом печени
Table 1. The direct cause of death of patients with liver cirrhosis

Причина смерти пациентов, n = 98	Частота, n (%)
ГРС, в том числе:	56 (57,1 %)
ГРС	44 (44,9 %)
ГРС + кровотечение	11 (11,2 %)
ГРС + острый панкреатит	1 (1 %)
Острый тубулоинтерстициальный нефрит с кортикальным некрозом	2 (2 %)
Кровотечение, в том числе:	27 (27,5 %)
Кровотечение из ВРВП	26 (26,5 %)
Кровотечение из острой язвы желудка	1 (1 %)
Острая и подострая печеночная недостаточность	3 (3,1 %)
Хроническая печеночная недостаточность	3 (3,1 %)
Септицемия	3 (3,1 %)
Синдром респираторного расстройства (дистресс) у взрослых	2 (2 %)
Отек мозга	4 (4,1 %)
Левожелудочковая недостаточность	5 (5,1 %)
Острый перитонит (острый панкреатит)	1 (1 %)
Злокачественные новообразования, в том числе:	4 (4,1 %)
Гепатоцеллюлярная карцинома	2 (2 %)
Рак кишечника	1 (1 %)
Рак легких	1 (1 %)

По данным аутопсии пациентов с ЦП частота ОПП, которое клинически и морфологически интерпретировано как ГРС, составляет 57,1 %. В 19,6 % случаев ГРС сопровождался кровотечением из варикозных вен, что объясняет патогенез ОПП на фоне снижения перфузии почек. У пациентов с ГРС отмечалось повышение уровня сывороточного креатинина, что соответствовало общепринятым критериям ОПП.

Несмотря на отсутствие анамнеза заболеваний почек, характерных жалоб пациентов и признаков поражения почек, по данным визуализационных методов исследования во время стационарного лечения, при макроскопическом описании почек на аутопсии у всех пациентов с циррозом выявлены изменения разной степени выраженности (таблица 2).

Таблица 2. Макроскопическое описание почек при циррозе печени
Table 2. Macroscopic description of the kidneys in liver cirrhosis

Структура	Описание	ГРС+ (n = 56)	ГРС– (n = 42)	Итого (n = 98)
Почки	Рыхло спаяны с окружающей тканью	28 (50 %)	21 (50%)	49 (50 %)
	Плотные	17 (30,3 %)	9 (21,4 %)	26 (26,5 %)
	Дряблые	7 (12,5 %)	3 (7,1 %)	10 (10,2 %)
Поверхность почек	Бугристая	4 (7,1 %)	6 (14,3 %)	10 (10,2 %)
	С рубцовыми втяжениями	12 (21,4 %)	10 (23,8 %)	22 (22,4 %)
Фиброзная капсула	Снимается с трудом	13 (23,2 %)	15 (35,7 %)	28 (28,6 %)
Слои почек	Дифференцируются	44 (78,6 %)	37 (88,1%)	81 (82,6 %)
	Не дифференцируются	12 (21,4 %)	5 (11,9 %)	17 (17,3 %)
Корковое вещество почек	Красного, желтого, коричневого цвета	15 (26,8 %)	5 (11,9 %)	20 (20,4 %)
	С геморрагическим венчиком	4 (7,1 %)	4 (9,5 %)	8 (8,2 %)
	С очагом клиновидной формы	1 (1,8 %)	1 (2,4 %)	2 (2 %)
Пирамидки почек	Красного, желтого, коричневого цвета	31 (55,3 %)	15 (35,7 %)	46 (46,9 %)
Паренхима почек	Малокровная	12 (21,4 %)	13 (30,9 %)	25 (25,5 %)
	Полнокровная	5 (8,9 %)	4 (9,5 %)	9 (9,2 %)
	Пестрая	–	1 (2,4 %)	1 (1 %)
	Патологические очаги	3 (5,3 %)	5 (11,9 %)	8 (8,2 %)
ЧЛС	Расширена	–	3 (7,1 %)	3 (3,1 %)
Слизистая оболочка мочевого пузыря	Красного, желтого цвета	5 (8,9 %)	3 (7,1 %)	8 (8,2 %)
	Трабекулярная	5 (8,9 %)	5 (11,9 %)	10 (10,2 %)
	С кровоизлияниями	3 (5,3 %)	1 (2,4 %)	4 (4,1 %)

Примечание. ЧЛС — чашечно-лоханочная система.

Совокупность таких макроскопических признаков, как дряблость почечной ткани, легкое снятие капсулы почки, нарушение дифференцировки коркового и мозгового слоя, могут наблюдаться при ОПП. У 32,6 % пациентов с циррозом наблюдается изменение поверхности почек (мелко-, крупнобугристая, с единичными и множественными рубцовыми втяжениями), что может быть связано с некрозами ткани ишемического, воспалительного характера, наличием гломерулосклероза в результате артериальной гипертензии, сахарного диабета. Корковое вещество с геморрагическим венчиком (8,2 %) обусловлено

наличием мелкоочечных кровоизлияний, очаг клиновидной формы темно-коричневого цвета (2 %) — инфарктом почки. В 25,5 % случаях наблюдается малокровие паренхимы, что объясняется снижением перфузии почечной ткани и характерно для пациентов с ЦП.

Некротический нефроз эпителия проксимальных и/или дистальных извитых канальцев (ОТН), который является одним из патогномоничных морфологических симптомов ОПП, установлен в 84,7 % случаев, чаще — очаговый, реже — тотальный (51 и 19,4 % соответственно, $\chi^2 = 21,49$; $p < 0,001$) (таблица 3).

Таблица 3. Микроскопическое описание почек при циррозе печени
Table 3. Microscopic description of the kidneys in liver cirrhosis

Патология	Описание	ГРС+ (n = 56)	ГРС– (n = 42)	Итого (n = 98)
Дистрофия эпителия канальцев	Зернистая	19 (33,9 %)	11 (26,2 %)	30 (30,6 %)
	Гидропическая	36 (64,3 %)	28 (66,7 %)	64 (65,3 %)
	Жировая	1 (1,8 %)	1 (2,4 %)	2 (2 %)
Некротический нефроз эпителия канальцев	Очаговый	20 (35,7%)	30 (71,4 %)	50 (51 %)
	Субтотальный	11 (19,6 %)	3 (7,1 %)	14 (14,3 %)
	Тотальный	14 (25 %)	5 (11,9 %)	19 (19,4 %)
	Все типы	45 (80,4%)	38 (90,5 %)	83 (84,7 %)

Окончание таблицы 3
End of Table 3

Патология	Описание	ГРС+ (n = 56)	ГРС– (n = 42)	Итого (n = 98)
Склероз	Клубочков	31 (55,3 %)	23 (54,8 %)	54 (55,1%)
	Стромы	2 (3,6 %)	3 (7,1 %)	5 (5,1 %)
Отек и полнокровие	Клубочков	9 (16,1 %)	6 (14,3 %)	15 (15,3 %)
	Интерстиция	26 (46,4 %)	16 (38,1 %)	42 (42,8 %)
Эластофиброз сосудов		37 (66,1 %)	28 (66,7 %)	65 (66,3 %)
Тромбы сосудов		3 (5,3 %)	3 (7,1 %)	6 (6,1 %)
Кровенаполнение капиллярных петель клубочков	Слабое	21 (37,5 %)	15 (35,7 %)	36 (36,7 %)
	Неравномерное	17 (30,3 %)	12 (28,6 %)	29 (29,6 %)
	Полнокровие	15 (26,8 %)	13 (30,9 %)	28 (28,6 %)
Кровенаполнение сосудов	Слабое	1 (1,8 %)	1 (2,4 %)	2 (2 %)
	Полнокровие	15 (26,8 %)	10 (23,8 %)	25 (25,5 %)
Инфильтрация	Лимфо-гистиоцитарная	13 (23,2 %)	17 (40,5 %)	30 (30,6 %)
	Лейкоцитарная	8 (14,3 %)	6 (14,3 %)	14 (14,3 %)
Абсцессы		–	3 (7,1 %)	3 (3,1 %)
Кровоизлияния		–	2 (4,8 %)	2 (2 %)
Колонии микробов		2 (3,6 %)	–	2 (2%)
Кальцинаты		10 (17,8 %)	6 (14,3 %)	16 (16,3 %)

Гидропическая дистрофия эпителия канальцев, которая является необратимой формой поражения почечных канальцев, встречается у 65,3 % пациентов с циррозом, достоверно чаще, чем более легкая обратимая зернистая дистрофия — у 30,6 % ($\chi^2 = 23,63$; $p < 0,001$). Несмотря на молодой возраст пациентов, у большинства наблюдался эластофиброз сосудов (66,3 %), гломерулосклероз (55,1 %). Изменение кровенаполнения капиллярных петель клубочков и сосудов, отек и полнокровие клубочков и интерстиция, наличие лимфо-гистиоцитарной и лейкоцитарной инфильтрации, кальцинатов структур почек подтверждает патологические процессы воспалительного, ишемического, застойного, коагуляционного характера, происходящие в почках при ЦП.

Расширение чашечно-лоханочной системы, лейкоцитарная инфильтрация наблюдаются при ИМВП, но для их достоверной диагностики требуется стандартное микробиологическое исследование, которое было проведено неоднократно 19 пациентам с ЦП во время госпитализации. У 16 пациентов диагностирована ИМВП (у 14 установлен диагноз ГРС), у 1 пациента выявлена бессимптомная бактериурия (причина смерти — ГРС), у 2 пациентов результаты бактериологического исследования мочи были отрицательные и непосредственной причиной их смерти явилась постгеморрагическая анемия. Основными уропатогенами являлись *Escherichia coli*, *Enterococcus*

faecalis, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida spp.* Установлена связь умеренной силы между ГРС и ИМВП (OR = 14; 95 % CI 11,13–16,61), что подтверждает гипотезу других исследователей об отягощающем влиянии бактериальных инфекций при циррозе на развитие ГРС и прогноз заболевания [12, 13, 18]. Доказано, что пациенты с ЦП предрасположены к развитию инфекций в результате иммунной дисфункции, изменений микробиома, наличию бактериальной транслокации из кишечника в системный кровоток. Бактериальные инфекции усугубляют течение цирроза и способствуют развитию осложнений, в том числе ОПП [12].

Дифференциальная диагностика ГРС и других форм повреждения почек до настоящего времени вызывает затруднения, связанные в том числе с тем, что при ГРС-ОПП присутствуют и функциональные, и структурные нарушения почек. В нашем исследовании у 10 пациентов с ГРС в 80 % выявлены клетки почечного эпителия, в 60 % — уротелий глубоких слоев, 30 % — уротелий поверхностных слоев по данным жидкостной цитологии мочевого осадка, что свидетельствует об информативности цитологического метода исследования мочи в диагностике ОПП и дифференциальной диагностике его типов [3].

Заключение

У всех умерших пациентов с циррозом печени выявлены макроскопические и микроско-

пические изменения почек разной степени выраженности, несмотря на отсутствие анамнеза заболеваний почек, классических клинических, лабораторных, инструментальных признаков поражения почечной ткани в большинстве случаев.

Наиболее распространенной почечной патологией и непосредственной причиной смерти пациентов с ЦП по данным аутопсии является одна из форм ОПП — ГРС (57,1 %), который в 19,6 % случаев сопровождался кровотечением из ВРВП. В 84,7 % случаев морфологически диагностирован острый тубулярный некроз, чаще — очаговый, реже — тотальный (51 и 19,4 % соответственно,

$\chi^2 = 21,49$; $p < 0,001$), который сопровождался повышением уровня сывороточного креатинина в случае ГРС. В нашем пилотном исследовании показано, что при исследовании мочевого осадка методом жидкостной цитологии в 80 % случаев обнаружены клетки почечного эпителия и 60 % — уротелий глубоких слоев у госпитализированных пациентов с ЦП, непосредственной причиной смерти которых является ГРС. Установлена связь умеренной силы между ГРС по данным аутопсии и ИМВП во время госпитализации пациентов (OR = 14; 95 % CI 11,13–16,61).

Список литературы / References

- Ning Y, Zou X, Xu J, Wang X, Ding M, Lu H. Impact of acute kidney injury on the risk of mortality in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2022;44(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2142137>
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020;370:m2687. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m2687>
- Малаева Е.Г., Зайцева Л.П., Князюк А.С., Осипкина О.В. Цитологический метод исследования в диагностике урinarной патологии при циррозе печени. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(1):16-25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-02>
- Malaeva EG, Zaitseva LP, Knyazyuk AS, Osipkina OV. Cytological method of diagnosis of urinary pathology in liver cirrhosis. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(1):16-25. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-02>
- Cullaro G, Kanduri SR, Velez JCQ. Acute Kidney Injury in Patients with Liver Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2022;17(11):1674-1684. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03040322>
- Huang Y, Cai J, Ha F, Guo B, Xin S, Duan Z, et al. Characteristics of acute kidney injury and its impact on outcome in patients with acute-on-chronic liver failure. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):231. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02316-8>
- Velez JCQ, Therapondos G, Juncos LA. Reappraising the spectrum of AKI and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(3):137-155. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0218-4>
- Gupta K, Bhurwal A, Law C, Ventre S, Minacapelli CD, Kabaria S, et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(26):3984-4003. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.3984>
- Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical application of kidney biomarkers in cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):710-719. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.03.016>
- Udgirkar S, Rathi P, Sonthalia N, Chandhani S, Contractor Q, Thanage R, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin determines short-term mortality and type of acute kidney injury in cirrhosis. *JGH Open.* 2020;4(5):970-977. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12377>
- Jaques DA, Spahr L, Berra G, Poffet V, Lescuyer P, Gerstel E, et al. Biomarkers for acute kidney injury in decompensated cirrhosis: a prospective study. *Nephrology (Carlton).* 2019;24(2):170-180. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13226>
- Francoz C, Durand F, Kahn JA, Genyk YS, Nadim MK. Hepatorenal Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(5):774-781. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.12451018>
- Piano S, Tonon M, Angeli P. Changes in the epidemiology and management of bacterial infections in cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2021;27(3):437-445. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0329>
- Juanola A, Tiwari N, Solé C, Adebayo D, Wong F, Ginès P. Organ dysfunction and failure in liver disease. *Liver Int.* 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.15622>
- Yewale RV, Ramakrishna BS. Novel biomarkers of acute kidney injury in chronic liver disease: Where do we stand after a decade of research? *Hepatol Res.* 2023;53(1):3-17. DOI: <https://doi.org/10.1111/hepr.13847>
- Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, Moreau R, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver International.* 2013;33(3):398-409. DOI: <https://doi.org/10.1111/liv.12047>
- Chancharoentana W, Leelahavanichkul A. Acute kidney injury spectrum in patients with chronic liver disease: Where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2019;25(28):3684-3703. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3684>
- Patidar KR, Naved MA, Grama A, Adibuzzaman M, Aziz Ali A, Slaven JE, et al. Acute kidney disease is common and associated with poor outcomes in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *J Hepatol.* 2022;77(1):108-115. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.009>
- Facciorusso A. Hepatorenal Syndrome Type 1: current challenges and future prospects. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1383-1391. DOI: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S205328>

Информация об авторе / Information about the author

Малаева Екатерина Геннадьевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.1 with the Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1051-0787>

e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Малаева Екатерина Геннадьевна
e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Ekaterina G. Malaeva
e-mail: dr-malaeva@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 06.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 18.07.2023

Принята к публикации / Revised 27.11.2023

УДК 616.24-002-037-036.88:[616.98:578.834.1]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19

Д. П. Саливончик, Т. А. Курман

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни умерших пациентов (контрольная группа, $n = 40$) за январь 2021 г. (сплошная выборка — 15.01.21–31.01.21) и выживших пациентов за тот же период ($n = 40$) с подтвержденным методом ПЦР диагнозом коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3») г. Гомеля. Этическим комитетом ГУЗ «ГГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) (№ 1195 от 11.11.2020). Группа выживших пациентов была представлена 11 мужчинами и 29 женщинами против 24 мужчин и 16 женщин в контрольной группе ($p < 0,05$).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) все 80 пациентов имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. При обработке и описании данных КТ использовалась полукваликативная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная временными протоколами. Суммарный объем поражения легких при инфекции COVID-19 («матовые стекла», «булжная мостовая», «участки консолидации») составил $> 55\%$ в обеих группах, $p > 0,05$. КТ ОГК выполнялась на Somatom Emotio 6 (Siemens) со спиральным типом сканирования.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей коморбидной патологии: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и др., однако имели различия по полу (доля лиц мужского пола преобладала в группе умерших). Особенностью исследования явилась сплошная выборка среди умерших пациентов. Учитывая групповые различия по полу, в данном исследовании проведено дополнительное сравнение результатов по гендерному признаку.

Результаты. Течение инфекции COVID-19 на стационарном этапе характеризуется масштабной отрицательной клинической динамикой, лихорадкой, «взрывом» острофазовых показателей, тромбозом, дистресс-синдромом с падением сатурации, неблагоприятными исходами. Показатели, полученные при применении шкал NEWS-2, ШОКС-COVID (шкалы прогнозирования тяжести клинического течения коронавирусной инфекции) у тяжелых пациентов, хотя и свидетельствуют об утяжелении клинического состояния пациента, но достаточно поздно, когда среди клинических синдромов уже доминируют «цитокиновый шторм», мощное воспаление, тромбоз, значимое поражение легочной ткани, падение сатурации и эффективность лекарственной терапии значимо ограничена.

Заключение. По результатам исследования рекомендовано деление пациентов на группы умеренного и высокого риска неблагоприятного исхода на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных в динамике. У пациентов с умеренным риском протокольная терапия в большинстве случаев достаточна для стабилизации общего состояния. У пациентов группы неблагоприятного исхода данная терапия не сдерживает рост поражения легочной ткани с отрицательной клинической, лабораторной динамикой, что требует принятия дополнительных решений, изменения доз лекарственной терапии для предупреждения фатальных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», антикоагулянтная терапия, острофазовые показатели, пневмония

Вклад авторов. Саливончик Д.П., Курман Т.А.: сбор материала, концепция и дизайн исследования, написание статьи, обсуждение данных, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации, проверка содержания, обзор литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саливончик ДП, Курман ТА. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):78–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection

Dimitry P. Salivonchyk, Tatyana A. Kurman

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of the case histories of deceased patients (control group, n = 40) for January 2021 (a continuous sample — 15.01.21–31.01.21) and surviving patients for the same period (n = 40) with a confirmed PCR diagnosis of coronavirus infection, who were on inpatient treatment at the state healthcare institution “Gomel City Clinical Hospital No. 3” (SHI “GCCH №3”) in Gomel. The Ethical Committee of SHI “GCCH №3” found no violations contradicting ethics and morality in conducting the study. Treatment of patients, assessment of the severity of the condition were carried out according to modern protocols for the diagnosis and treatment of COVID-19 infection, approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus (No. 1195 of 11.11.2020). The group of surviving patients was represented by 11 men and 29 women versus 24 men and 16 women in the control group (p < 0.05).

According to computed tomography of chest organs (CT CO), all 80 patients had signs of bilateral viral pneumonia characteristic of COVID-19. When processing and describing CT data, a semi-quantitative scale was used to estimate the volume of infiltration and consolidation zones of the lungs, recommended by temporary protocols. The total volume of lung damage in COVID-19 infection (“frosted glasses”, “cobblestone pavement”, “consolidation sites”) was > 55% in both groups, p > 0.05. CT CO was performed on Somatom Emotion 6 (Siemens) with a spiral type of scanning.

Patients of both groups were comparable in age, concomitant comorbid pathology: coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), etc., however, they had differences in gender (the proportion of males prevailed in the group of deceased). A feature of the study was a solid sample among deceased patients. Taking into account the group differences by gender, in this study, an additional comparison of the results by gender was carried out.

Results. The course of COVID-19 infection at the stationary stage is characterized by large-scale negative clinical dynamics, fever, “explosion” of acute phase indicators, thrombosis, distress syndrome with a drop in saturation and unfavorable outcomes. The indicators obtained using the NEWS-2, SHOCK-COVID scales (scales for predicting the severity of the clinical course of coronavirus infection) in severe patients, although they indicate a worsening of the patient’s clinical condition, but rather late, when the “cytokine storm”, powerful inflammation, thrombosis, significant damage to lung tissue already dominate among clinical syndromes, the decrease in saturation and the effectiveness of drug therapy is significantly limited.

Conclusion. According to the results of the study, it is recommended to divide patients into groups of moderate and high risk of adverse outcome based on clinical, instrumental, laboratory data in dynamics. In patients with moderate risk, protocol therapy in most cases is sufficient to stabilize the general condition. In patients with an unfavorable outcome, this therapy does not restrain the growth of lung tissue damage with negative clinical, laboratory dynamics, which requires additional decisions, changes in the doses of drug therapy to prevent fatal outcomes.

Keywords: COVID-19, pandemic, coronavirus infection, “cytokine storm”, anticoagulant therapy, acute phase indicators, pneumonia

Author contributions. Salivonchyk D.P, Kurman T.A: collection of material, study concept and design, article writing, discussion of data, review of publications on the topic of the study, approval of the manuscript for publication, content validation, literature review.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Salivonchyk DP, Kurman TA. Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):78–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Введение

Пандемия COVID-19 уносит миллионы жизней и продолжает распространяться по всей планете. Протокольная терапия данного заболевания имеет временные рекомендации ввиду постоянной изменчивости, мутации вируса, индивидуального ответа пациента, различного риска

исходов у коморбидных пациентов [1]. Имеющиеся шкалы определения риска неблагоприятного исхода больше основываются на балльной оценке течения патологического процесса (NEWS-2, ШОК-СOVID), часто при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) имеют предсказывающую ценность неблагоприятного

исхода, но не предполагают изменения терапии пациентов. Очевидно, что протокольная терапия не решает всех проблем у госпитализированных пациентов с 50-процентным и более распространенным поражением легких, госпитализированных в различные сроки от начала заболевания, что требует оценки дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных параметров для выделения групп высокого риска неблагоприятного исхода по сравнению с умеренным риском у пациентов, получающих протокольную терапию и оставшихся в живых [3, 5].

Цель исследования

Определить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни умерших (контрольная группа, $n = 40$) за январь 2021 г. (сплошная выборка 15.01.21–31.01.21) и выживших пациентов за тот же период ($n = 40$) с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «ГГКБ № 3» г. Гомеля. Этическим комитетом ГУЗ «ГГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись

согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным МЗ РБ (№1195 от 11.11.2020). Группа выживших пациентов была представлена 11 мужчинами и 29 женщинами против 24 мужчин и 16 женщин в контрольной группе ($p < 0,05$). С целью оценки точности предсказания модели неблагоприятного исхода среди изученных параметров использовался ROC-анализ.

По данным КТ все 80 пациентов имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная временными протоколами. Суммарный объем поражения легких при инфекции COVID-19 («матовые стекла», «бульжная мостовая», «участки консолидации») составил 55 % в обеих группах, $p > 0,05$. Компьютерная томография выполнялась на Somatom Emotio 6 (Siemens) со спиральным типом сканирования.

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана 25 %, 75 % процентиля). Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. Оцениваемые параметры в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19

Table 1. Clinical characteristics of patients with COVID-19 infection

Общие характеристики	Основная группа, $n = 40$	Контрольная группа, $n = 40$	Уровень достоверности
Возраст, лет, медиана [25 %; 75 %]	66,5 [63,0; 70,0]	66,0 [61,0; 73,7]	0,813
Мужчины, n (%)	24 (60,0 %)	11 (25,7 %)	0,004
Коморбидность, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [4,0; 5,2]	5,0 [4,0; 6,7]	0,035
День заболевания при поступлении, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,002
Количество дней лихорадки до госпитализации и в стационаре, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [3,0; 5,0]	5,5 [4,0; 7,0]	0,004
Наличие лихорадки накануне ухудшения степени тяжести состояния, n (%)	22 (55,0 %)	40 (100,0 %)	0,0001
Клинические характеристики			
Температура тела при поступлении, °C, медиана [25 %; 75 %]	37,4 [36,8; 38,0]	37,3 [36,7; 37,9]	0,315
ЧДД в 1 мин, $M \pm \sigma$	19,9 \pm 1,9	25,5 \pm 1,7	0,0001
SpO ₂ кислород, $M \pm \sigma$	91,7 \pm 1,7	82,2 \pm 5,1	0,0001
Любая кислородная поддержка, n (%)	27 (67,5 %)	40 (100,0)	0,0001
Биохимические характеристики			
СРБ при поступлении, мг/дл, $M \pm \sigma$	74,9 \pm 68,2	105,7 \pm 86,5	0,081
СРБ при ухудшении состояния, мг/дл, $M \pm \sigma$	49,1 \pm 7,48	154,7 \pm 100,7	0,0001

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Общие характеристики	Основная группа, n = 40	Контрольная группа, n = 40	Уровень достоверности
D-димер при поступлении, мкг/мл, M±σ	691,8±810,5	2251, 1±281,3	0,002
D-димер при ухудшении состояния, мкг/мл, M±σ	924,1±183,0	4014,5±847,1	0,0001
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л, M±σ	7,3±3,7	8,4±4,5	0,246
Лейкоциты при ухудшении состояния, 10 ⁹ /л, M±σ	11,7±5,5	18,1±10,7	0,002
Лимфоциты при поступлении, %, M±σ	19,3±11,5	16,8±12,5	0,362
Лимфоциты при ухудшении состояния, %, M±σ	18,7±11,9	7,63±9,2	0,0001
Нейтрофилы / лимфоциты, индекс при поступлении, M±σ	6,0±5,1	9,4±11,4	0,094
Нейтрофилы / лимфоциты, индекс при ухудшении состояния, M±σ	5,6±3,7	26,2±27,7	0,0001
ИЛ-6 при поступлении, Пг/мл, M±σ	44,7±4,92	44,5±43,3	0,897
ИЛ-6 при ухудшении состояния, Пг/мл, M±σ	35,2±55,9	413,6±355,3	0,0001
ЛДГ при поступлении, Ед/л, M±σ	789,2±330,9	832,5±359,6	0,302
ЛДГ при ухудшении состояния, Ед/л, M±σ	954,1±507,6	1418,2±834,2	0,001
Ферритин, Ед/л, M±σ	739±703	1157±1053	0,006
Поражение легких			
3–4-я стадия по КТ, медиана [25 %; 75 %]	2 [2,0; 3,0]	3 [3,0; 4,0]	0,001

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей коморбидной патологии (ИБС, АГ, СД), однако имели различия по полу (целью исследования была сплошная выборка среди умерших пациентов) [2]. Учитывая групповые различия по полу, в данном исследовании проведено дополнительное сравнение результатов по гендерному признаку.

Результаты и обсуждение

Идея исследования заключалась в сравнительном анализе наиболее меняющихся параметров при наличии COVID-ассоциированной пневмонии. Выжившие и умершие пациенты находились на протокольной терапии, поэтому выделение группы неблагоприятного исхода крайне важно как первого этапа в понимании необходимости усиления (изменения) существующей терапии у вновь поступающих пациентов с такими же предикторами на уровне медицинских консилиумов с целью спасения их жизни [3].

Среди умерших пациентов отмечена более высокая коморбидность (медиана — 5 заболеваний против 4 среди выживших, $p = 0,035$), большее количество дней лихорадки (медиана — 5,5 дня против 4 дней среди выживших, $p = 0,004$), наличие лихорадки накануне резкого ухудшения общего состояния (100 % у умерших против 55 % среди выживших, $p = 0,0001$).

Существующие шкалы оценки клинического состояния пациентов (NEWS-2, ШОКС-COVID) позволяют подтвердить ухудшение в течении заболевания, показать корреляцию состояния пациента с имеющимся иммунным и неиммунным воспалением, оценить вероятность последующего тромбоза. Наиболее важным инструментом было бы получение ранних предикторов неблагоприятного исхода в первые дни госпитализации [4].

Русскоязычная шкала оценки тяжести клинического течения коронавирусной инфекции ШОКС-COVID основана на оценке частоты дыхания, данных лихорадки, сатурации, данных С-реактивного белка (СРБ), D-димеров, процента поражения легких.

Полученные нами данные (таблица 1) коррелируют с вышеуказанными. Так, среди пациентов, впоследствии погибших, отмечены более высокая частота дыхания (25,5 против 19,9 среди выживших, $p = 0,001$), более низкая сатурация (82,2 против 91,7, $p = 0,0001$), более высокие уровни СРБ (154,7 против 49,1, $p = 0,0001$) и D-димера (4014,5 против 924,1, $p = 0,0001$). Данные D-димеров, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о недостаточной антикоагуляции, требующей глубокого анализа [5, 6]. По данным мировых исследований, изменение антикоагулянтной терапии с профилактической дозы на лечебную у реанимационных пациентов

не влияло на прогноз. Возможно, начало антикоагулянтной терапии в лечебных дозах необходимо в первые сутки при поступлении в стационар при выделении пациента в группу неблагоприятного прогноза с препаратами, снижающими реплика-

цию вируса и предупреждающими «цитокиновый шторм». Учитывая гендерные различия, нами дополнительно оценены изучаемые параметры среди мужчин в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов мужского пола с инфекцией COVID-19
Table 2. Clinical characteristics of male patients with COVID-19 infection

Общие характеристики	Основная группа, n = 40	Контрольная группа, n = 40	Уровень достоверности
Возраст, лет, М±σ	67,2±8,0	70,6±12,2	0,345
Клинические характеристики			
ЧДД в 1 мин, М±σ	20,3±2,3	25,5±1,79	0,0001
SpO ₂ кислород, М±σ	91,2±1,79	81,7±5,71	0,0001
Биохимические характеристики			
СРБ при ухудшении состояния, мг/дл, М±σ	47,3±7,36	163,4±100,4	0,001
D-димер при ухудшении состояния, мкг/мл, М±σ	926,2±133,7	4697,1±4385,9	0,003
3–4-я стадия по КТ, медиана [25 %; 75 %]	2 [2,0; 3,0]	3 [3,0; 4,0]	0,001

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, только возрастные характеристики среди мужского пола в обеих группах не имели достоверности различий ($p = 0,345$). По частоте дыхания среди впоследствии умерших пациентов отмечены достоверно более высокие показатели ($25,5 \pm 1,79$ против $20,3 \pm 2,3$ /мин, $p = 0,0001$), сатурация была значимо ниже ($81,7 \pm 5,71$ против $91,2 \pm 1,79$ среди выживших, $p = 0,0001$), выше показатели воспаления ($163,4 \pm 100,4$ против $47,3 \pm 7,36$ мг/дл, $p = 0,003$) и тромбоза ($4697,1 \pm 4385,9$ против $926,2 \pm 133,7$, $p = 0,001$). В целом, полученные данные полностью соотносятся с данными без деления на гендерные особенности, что позволяет в дальнейшем делать выводы без деления на подгруппы.

При дальнейшем анализе нами получены дополнительные результаты, указывающие на ухудшение течения заболевания. Таковыми оказались наличие коморбидности (среди впоследствии умерших данный показатель составил 5,0 против 4,0 в группе выживших, $p = 0,035$), лейкоцитоз (среди умерших — $18,1 \pm 10,7$ против $11,7 \pm 5,5 \times 10^9$, $p = 0,002$; при сопоставимых результатах во время поступления пациентов в стационар — $p = 0,246$), лимфопения ($7,63 \pm 9,2$ % среди умерших против $18,7 \pm 11,9$ % среди выживших, $p = 0,0001$; показатель также не различался при госпитализации пациентов обеих групп в стационар — $p = 0,362$). Особенно ценным оказался анализ соотношения количества нейтрофилов к

лимфоцитам в первые 3 суток госпитализации (чаще на 5-е сутки заболевания). Нормальное соотношение индекса нейтрофилы/лимфоциты (иН/Л) находится в пределах от 2 до 3. При госпитализации данный показатель не имел достоверности различий, но тенденция его быстрого роста (прежде всего за счет падения абсолютного уровня лимфоцитов) отмечалась среди пациентов, впоследствии погибших (от $9,4 \pm 11,4$ до $26,2 \pm 27,7$), по сравнению с выжившими (от $6,0 \pm 5,1$ до $5,6 \pm 3,7$; от $p = 0,094$ до $p = 0,0001$). Причем эти изменения нарастали к третьим суткам госпитализации и могут являться самостоятельным предсказывающим маркером ухудшения клинического состояния пациента, которое случится через 3–8 суток от регистрации высокого уровня данного показателя в крови [7, 8].

Оценка уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) также имеет важное значение в прогнозировании клинического течения заболевания при наличии ковид-ассоциированной пневмонии [9]. При отсутствии достоверности различий при поступлении ($44,5 \pm 43,4$ пг/мл среди впоследствии умерших против $44,7 \pm 4,92$ пг/мл среди выживших, $p = 0,897$) отмечен стремительный рост данного показателя при повторных анализах через 5–7 дней (до $413,6 \pm 355,3$ среди группы умерших против $35,2 \pm 55,9$ среди выживших, $p = 0,0001$). Рост данного показателя происходил ближе к 10–12-м суткам от начала заболевания. Если учитывать госпитализацию на 5-е сутки, то у ле-

чащего врача появлялось «окно» в 5–7 суток для принятия упреждающих мероприятий, позволяющих стабилизировать клиническое состояние пациента.

Достаточно важным, новым прогностически неблагоприятным маркером, явился рост лактатдегидрогеназы (ЛДГ), позволяющий выделять пациентов в группу высокого риска неблагоприятного прогноза. Так, при сопоставимости уровня ЛДГ в крови при госпитализации пациента в стационар ($832,5 \pm 359,6$ Ед/л в группе впоследствии умерших против $789,2 \pm 330,9$ среди выживших, $p = 0,302$) уровень ЛДГ повысился до $1418,2 \pm 834,2$ Ед/л против $954,1 \pm 507,6$ Ед/л, $p = 0,001$. Уровень ферритина имел достоверность различий, но прогностического значения для принятия клинических решений в нашем исследовании не имел (1157 ± 1053 Ед/л среди умерших против 739 ± 703 Ед/л).

Госпитализация пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией в стационар чаще всего осуществлялась на 5-е сутки заболевания. Репликация вируса еще продолжалась, лихорадка у более тяжелых пациентов сохранялась, не глядя на проведение протокольной терапии. Антикоагулянтная терапия в профилактических дозах у пациентов с ухудшением клинического состояния не позволяла упреждать развитие тяжелых осложнений, о чем свидетельствует неуклонный рост D-димера и наличие выраженных тромбозов на последующих аутопсиях [10, 11]. Увеличение зоны поражения легочной ткани, падение сатурации ниже 92 %, уменьшение поглощаемого кислорода, увеличение уровня ЛДГ свидетельствуют о прогрессировании заболевания и слабости собственного иммунного ответа. Ухудшение общего состояния в течение последующих 5–7 суток отмечалось с увеличением уровня ИЛ-6, D-димеров, нарастанием ИН/Л, падением абсолютного уровня лимфоцитов переводили пациента на новый уровень «неответа», перевод в отделение реанимации на ИВЛ сопровождался более чем 60-процентной летальностью. Чем тяжелее становилось клиническое состояние пациента, тем отмечалась больше зона поражения, выраженнее декомпенсация деятельности большинства систем, меньше эффективность лекарственной терапии, слабее иммунная защита [12].

Проведенные нами ранее исследования свидетельствовали о высокой эффективности тоцилизумаба при лечении в отделении с респираторной поддержкой против крайне низкой его эффективности при нахождении пациента в отделении реанимации, особенно на ИВЛ [13].

Крайне важным промежуточным выводом является понимание важности необходимости выявления параметров неблагоприятного исхода

от дня госпитализации до первых 3–5 суток терапии (наличие терапевтического «окна») с целью проведения новых исследований. Протокольная терапия не в полной мере учитывает объем поражения легких, степень иммунного ответа, продолжительность лихорадки, наличие индивидуальной коморбидности, уровень сатурации, СРБ, D-димера, ИЛ-6, лактата (ЛДГ), вес пациента, генетические особенности, работу цитохромов печени, лекарственное взаимодействие, скорость клубочковой фильтрации и многое другое, что требует, как минимум, определения группы умеренного риска неблагоприятного исхода (все поступившие в стационар с пневмонией) и выделение в течение 1–3-х суток среди них группы высокого риска неблагоприятного исхода с возможностью ранней коррекции консилиумами антивирусной (ремдесивир), антикоагулянтной терапии, назначения блокаторов иммунного воспаления (гормоны, тоцилизумаб, блокаторы янус-киназ), корректоров энергетического статуса клетки (органа), уменьшения уровня лактата (тиотриазолин), кислородотерапии. Достаточно спорным представляется применение гидроксихлорохина, антибиотиков, других противовирусных средств ввиду роста побочных эффектов препаратов и развития угрожающих желудочковых аритмий [14].

Проведение дальнейших исследований (ROC-анализа) позволило получить дополнительно к шкале ШОКС-КОВИД параметры, не столько указывающие на утяжеление клинического состояния пациента, сколько выделяющие в группу неблагоприятного исхода пациентов, у которых еще сохранена сатурация, умеренная физическая активность и собственная иммунная защита.

Итогом данного исследования явилась стратификация риска неблагоприятного исхода: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92\%$), уровню индекса отношений нейтрофилов к лимфоцитам ($ИН/Л > 6,7$), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню СРБ ($> 53,7$ мг/дл), уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ > 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным компьютерной томографии (КТ — 2–4-я степень поражения), уровню ИЛ-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл), после чего пациенты делились на группы с высоким (КТ — 2 и выше плюс превышение указанного в скобках > 3 критериев) и умеренным риском неблагоприятного исхода с целью проведения более ранней упреждающей ухудшение общего состояния терапии.

С нашей точки зрения, необходимы исследования, как минимум, по трем позициям, учитывая

наличие васкулита с тромбозом (по многочисленным отечественным и мировым литературным данным) на фоне ослабленной иммунной защиты и выраженного закисления клетки (по уровню ЛДГ), изучение лечебных доз антикоагулянтной, гормональной терапии и использование метаболических протекторов у пациентов, отнесенных к высокому риску неблагоприятного прогноза [1–15].

Заключение

1. Течение инфекции COVID-19 на стационарном этапе лечения характеризуется масштабной отрицательной клинической динамикой, лихорадкой, «взрывом» острофазовых показателей, тромбозом, дистресс-синдромом с падением сатурации, неблагоприятными исходами. У умерших впоследствии пациентов отмечались достоверно худшие результаты по всем параметрам: по частоте дыхания ($25,5 \pm 1,79$ против $20,3 \pm 2,3$ /мин, $p = 0,0001$), сатурации ($81,7 \pm 5,71$ против $91,2 \pm 1,79$ среди выживших, $p = 0,0001$), параметрам воспаления ($163,4 \pm 100,4$ против $47,3 \pm 7,36$ мг/дл, $p = 0,003$) и тромбоза ($4697,1 \pm 4385,9$ против $926,2 \pm 133,7$, $p = 0,001$), наличию коморбидности ($5,0$ против $4,0$ в группе выживших, $p = 0,035$), лейкоцитозу ($18,1 \pm 10,7$ против $11,7 \pm 5,5 \times 10^9$, $p = 0,002$), лимфопении ($7,63 \pm 9,2$ % против $18,7 \pm 11,9$ % среди выживших, $p = 0,0001$), ИН/Л (от $9,4 \pm 11,4$ до $26,2 \pm 27,7$ по сравнению с выжившими (от $6,0 \pm 5,1$ до $5,6 \pm 3,7$), от $p = 0,094$ до $p = 0,0001$), уровню ИЛ-6 (до $413,6 \pm 355,3$ против $35,2 \pm 55,9$ среди выживших, $p = 0,0001$), уровню ЛДГ ($1418,2 \pm 834,2$ Ед/л против $954,1 \pm 507,6$ Ед/л, $p = 0,001$).

2. Показатели, полученные при применении шкал NEWS-2, ШОКС-COVID (шкалы прогнози-

рования тяжести клинического течения коронавирусной инфекции) у тяжелых пациентов, хотя и свидетельствуют об утяжелении клинического состояния пациента, но достаточно поздно, когда среди клинических синдромов уже доминируют «цитокиновый взрыв», мощное воспаление, тромбоз, значимое поражение легочной ткани, падение сатурации и эффективность лекарственной терапии значимо ограничена.

3. По результатам исследования рекомендовано деление пациентов на группы умеренного и высокого риска неблагоприятного исхода на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных в динамике. У пациентов с умеренным риском протокольная терапия в большинстве случаев достаточна для стабилизации общего состояния. У пациентов группы неблагоприятного исхода данная терапия не сдерживает рост поражения легочной ткани с отрицательной клинической, лабораторной динамикой, что требует принятия дополнительных решений, изменения доз лекарственной терапии для предупреждения фатальных исходов.

4. Необходимы новые клинические исследования по полученным предикторам неблагоприятного исхода: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92$ %), уровню индекса отношений нейтрофилов к лимфоцитам (ИН/Л $> 6,7$), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню СРБ ($> 53,7$ мг/дл), уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ > 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным компьютерной томографии (КТ — 2–4-я степень поражения), уровню ИЛ-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл).

Список литературы / References

1. Саливончик Д.П., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Кравцова Н.В., Саливончик С.Д., Лукашенко Е.Г., и др. Терапия и госпитальная летальность пациентов с COVID-19: метаболическая эффективность тиотриазолина. *Медицинские новости*. 2022;(4):67-71.

Salivonchik DP, Salivonchik DP, Khudyakov IA, Menshakova MN, Kravtsova NV, Salivonchik SD, Lukashenko EG, et al. Therapy and hospital mortality of patients with COVID-19: metabolic efficacy of thiotriazoline. *Medical news*. 2022;(4):67-71. (In Russ.).

2. Фоминых Ю.А., Осинцева Я.Е. Течение и исход инфекции COVID-19 у пациентов, находящихся на стационарном лечении, с учетом метаболических факторов риска. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;(4):115-115.

Fominykh YuA, Osintseva YaE. The course and outcome of COVID-19 infection in inpatient patients, taking into account metabolic risk factors. *University Therapeutic Bulletin*. 2022;(4):115-115. (In Russ.).

3. Саливончик Д. П. Саливончик, Е. И., Саливончик, С. Д., Борндарева, К. О., Степанец, Е. А. Первая линия обороны при COVID-19: антикоагулянты. *Коронавирусная инфекция*

2021: фундаментальные, клинические и эпидемиологические аспекты: сборник научных материалов по итогам заседаний Республиканской Межведомственной рабочей группы по преодолению COVID-19. *Беларуская навука*. Минск; 2021:138-147.

Salivonchik DP, Salivonchik EI, Salivonchik SD, Borndareva KO, Stepanets EA. The first line of defense for COVID-19: anticoagulants. *Coronavirus infection 2021: fundamental, clinical and epidemiological aspects: a collection of scientific materials based on the results of meetings of the Republican Interdepartmental Working Group on Overcoming COVID-19. Belarusian navuka*. Minsk; 2021:138-147.

4. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35-41. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>

Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How to assess the results of treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical Status Scale (SCS-COVID). Cardiology*. 2020;60 (11):35-41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>

5. Саливончик Д.П., Стома И.О., Доценко Э.А., Куденчук Н.Н., Саливончик Е.И., Худяков И.А., и др. COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной, глюкокортикоидной и метаболической терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022.;11(1):47-56.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

Salivonchik DP, Stoma IO, Dotsenko EA, Kudenchuk NN, Salivonchik EI, Khudyakov IA, et al. COVID-19: The efficacy and safety of anticoagulant, glucocorticosteroid therapy and metabolic. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):47-56. (In Russ.).

6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения РФ. Версия 6 (28.04.2020). [дата обращения: 14.05.2020]. Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020D09CR_COVID-19_v6.pdf

Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)". Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. 28.04.2020. [access date: 14.05.2020]. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020D09CR_COVID-19_v6.pdf (In Russ.).

7. Саливончик Д.П. COVID-19: пошаговые стратегии лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):155-162. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

Salivonchik DP. COVID-19: step-by-step treatment strategies. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):155-162. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

8. Саливончик Д.П., Саливончик Е.И. Энергетический коллапс при COVID-19: новые маркеры диагностики, аспекты лечения. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2021; 2(2): 68-76.

Salivonchik DP, Salivonchik EI. Energy collapse in COVID-19: new diagnostic markers, treatment aspects. *Journal of Cardiorespiratory Research*. 2021; 2(2): 68-76 (In Russ.).

9. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-787.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14781>

10. Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский мед. журнал*. 2020;101(4):485-488.

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-485>

Safullina SI, Litvinov RI. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazan medical journal*. 2020;101(4):485-488. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-485>

11. Кузнецов М.Р. Решетов И.В., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В., Яснопольская Н.В. Основные направле-

ния антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Лечебное дело*. 2020;(2):66-72.

DOI: <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12213>

Kuznetsov MR, Reshetov IV., Papysheva OV., Orlov BB., Sorokina IV., Yasnopolskaya NV. The main directions of anticoagulant therapy in COVID-19 *Medical business*. 2020;(2): 66-72. (In Russ.).

12. Саливончик Д.П., Стома И.О., Доценко Э.А., Куденчук Н.Н., Саливончик Е.И., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И. COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной, глюкокортикоидной и метаболической терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):47-56.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

Salivonchik DP, Stoma IO, Dotsenko EA, Kudenchuk NN, Salivonchik EI, Khudyakov IA, Menshakova MN, Malashchenko EI. COVID-19: efficacy and safety of anticoagulant, glucocorticoid and metabolic therapy. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022;11(1):47-56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

13. Саливончик Д.П., Саливончик Е.И. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Рецепт*. 2020;(5):680-693.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.23.5.004>

Salivonchik D, Salivonchik E. Energy collapse in COVID-19: Diagnostics and treatment. *Recipe*. 2020;(5):680-693. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.23.5.004>

14. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Аюпян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г., и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4-21.

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

Mareev V.Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Akopyan Z.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G., et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologiya*. 2020;60(9):4-21.

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338> (in Russ.).

15. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94:91-95.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

Информация об авторах / Information about the authors

Саливончик Дмитрий Павлович, д.м.н, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

e-mail: baro1@rambler.ru

Курман Татьяна Анатольевна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-0828>

e-mail: tatijanakurman@gmail.com

Dimitry P. Salivonchik, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3 with a Course of Functional Diagnostics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

e-mail: baro1@rambler.ru

Tatyana A. Kurman, Assistant Lecturer of the Department of Internal Diseases No. 1 with Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-0828>

e-mail: tatijanakurman@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Курман Татьяна Анатольевна
e-mail: tatjanakurman@gmail.com

Tatyana A. Kurman
e-mail: tatjanakurman@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 02.11.2023

Принята к публикации / Revised 27.11.2023

УДК 616.72-002.77+616.5-002.525.2]-091.818

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

Тромбоцит-ассоциированный нетоз в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке

Ж. В. Зубкова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспаления при ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ).

Материалы и методы. Обследовано 50 пациентов с РА и 29 пациентов с СКВ в динамике заболевания. Проведена оценка параметров раннего и позднего тромбоцит-ассоциированного нетоза в аутологических смешанных культурах, содержащих лейкоцитарную суспензию и интактные и стимулированные АДФ тромбоциты.

Результаты. У пациентов с РА и СКВ в стадии обострения повышены показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза относительно аналогичных показателей у здоровых лиц ($p = 0,00001-0,001$). В период клинической ремиссии параметры нетоза снижались в сравнении со стадией обострения (NET-P_{cr}: $p = 0,017-0,04$), в ряде случаев достигая контрольных значений. На основании регрессионного анализа определены пороговые значения параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для оценки активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

Заключение. Параметры тромбоцит-ассоциированного нетоза являются информативными лабораторными маркерами активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

Ключевые слова: тромбоцит-ассоциированный нетоз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Зубкова ЖВ. Тромбоцит-ассоциированный нетоз в мониторинге воспаления при ревматоидном артрите и системной красной волчанке. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(4):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

Platelet-associated NETosis in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus

Zhanna V. Zubkova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To assess the possibility of using platelet-associated NETosis parameters to monitor inflammatory activity in rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and methods. 50 patients with RA and 29 patients with SLE were examined. The parameters of early and late platelet-associated NETosis were assessed in autologous mixed cultures containing a leukocyte suspension and intact and ADP-stimulated platelets.

Results. In patients with RA and SLE in the acute stage, rates of platelet-associated NETosis were increased compared to healthy individuals ($p = 0,00001-0,001$). During the period of clinical remission, NETosis parameters decreased in comparison with the exacerbation stage (NET-Pst: $p=0,017-0,04$), in some cases reaching control values. Based on regression analysis, threshold values for platelet-associated NETosis parameters were determined to assess the activity of the inflammatory process in patients with RA and SLE.

Conclusion. Parameters of platelet-associated NETosis are informative laboratory markers of the inflammatory process in patients with RA and SLE.

Keywords: platelet-associated NETosis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Zubkova ZhV. Platelet-associated NETosis in monitoring inflammation in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Health and Ecology Issues.* 2023;20(4):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-11>

Введение

Ревматоидный артрит и системная красная волчанка характеризуются хроническим течением с чередованием стадий обострения и ремиссии. В клинической практике существенной проблемой для этих заболеваний является объективная оценка стадии воспалительного процесса (обострение/ремиссия) [1]. В настоящее время для этого используются клинические признаки (наличие и степень выраженности кожных, суставных, сосудистых, неврологических проявлений, а также общая оценка пациентами состояния здоровья по аналоговым шкалам) и общепринятые маркеры активности воспалительного процесса (скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок (СРБ)) [1, 2]. Однако применение клинических симптомов для мониторинга воспаления достаточно субъективно, а используемые лабораторные параметры зачастую имеют слабую выраженность изменений [3]. В связи с этим поиск новых лабораторных тестов, обладающих хорошими диагностическими характеристиками, представляет актуальное направление в научно-практических исследованиях.

Известно, что в многообразии патогенетических механизмов, лежащих в основе данных заболеваний, важная роль принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Особое значение отводится их способности к образованию нейтрофилами внеклеточных сетей. Активация нетоза и нарушение клиренса NETs продемонстрировано при многих аутоиммунных заболеваниях, в том числе при РА и СКВ. При этом подчеркивается, что нейтрофильные сети могут инициировать и поддерживать воспалительный процесс, способствовать развитию аутоиммунизации [4].

Одним из факторов, оказывающих влияние на процесс нетоза, являются тромбоциты [5, 6]. Тромбоцит-ассоциированный нетоз при аутоиммунных заболеваниях связывают с развитием осложнений, таких как сердечно-сосудистая патология, волчаночный нефрит, прогрессирование воспаления суставов и др. [7, 8]. В свою очередь, компоненты нейтрофильных ловушек (гистоновые белки, ДНК и др.) способны активировать тромбоциты, приводя к развитию феномена, получившего название иммунотромбоз [9].

Цель исследования

Оценить возможность использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспаления при РА и СКВ.

Материалы и методы

В исследование включены 50 пациентов (25 — серопозитивных и 25 — серонегативных

по общему ревматоидному фактору) с достоверным диагнозом РА (критерии ACR/EULAR 2010 г.) в возрасте 44 (38; 48) года, среди них 42 женщины и 8 мужчин. Степень активности РА согласно индексу DAS28 квалифицировалась как низкая у 14 (28 %) пациентов, умеренная — у 22 (44 %), высокая — у 14 (28 %) человек. Также в исследование включены 29 пациентов с системной красной волчанкой (28 женщин и 1 мужчина) в возрасте 30 (27; 40) лет. Диагноз был установлен на основании классификационных диагностических критериев (ACR, 1997). Длительность анамнеза варьировала от 3 месяцев до 25 лет. Клиническая активность оценивалась в баллах по индексам SLEDAI2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, 1992). Минимальная степень активности определена у 12 (41 %), умеренная — у 10 (34 %) и высокая — у 7 (25 %) обследованных.

Все пациенты проходили лечение в ревматологическом отделении учреждения «Гомельская областная клиническая больница» и были обследованы в день поступления на стационарное лечение. Повторное исследование проводилось по достижении пациентами клинического улучшения (26 пациентов — с РА; 15 пациентов — с СКВ) накануне выписки из стационара. В исследование не включались лица, имеющие ВИЧ-инфекцию, первичный иммунодефицит, злокачественные новообразования, острые инфекционно-воспалительные заболевания, сахарный диабет.

Определение параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза проводили в аутологических смешанных культурах, включавших равные объемы лейкоцитарной суспензии (концентрация — 5×10^6 клеток/мл) и плазмы, содержащей тромбоциты в концентрации 200×10^9 клеток/л [10]. Исследовали базальный тромбоцит-ассоциированный нетоз в культурах, содержащих лейкоциты и интактные тромбоциты (NET- $P_{\text{баз}}$) и стимулированный тромбоцит-ассоциированный нетоз, при совместном культивировании лейкоцитов и тромбоцитов, стимулированных АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл раствор (NET- $P_{\text{ст}}$). Подготовленные культуры инкубировали в течение 30 минут (ранний нетоз) или 150 минут (поздний нетоз) при 37 °С. Далее изготавливали мазки, окрашивали по Романовскому – Гимзе и микроскопировали. Подсчет NET осуществляли на 200 сосчитанных нейтрофилов, результат выражали в процентах.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: W-критерия Вилкоксона, критерия U Манна – Уитни. Прогностическую значимость изучаемых параметров выявляли методом логистического регрессион-

ного анализа, для оценки клинической информативности теста и выбора пороговых значений проводили ROC-анализ. Результат выражали в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (25 %; 75 %). Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент выписки из стационара у обследованных пациентов наблюдалось уменьшение клинических проявлений заболевания. У пациентов с РА уменьшились припухлость, болезненность, скованность в суставах. У пациентов с СКВ снизились кожные, суставные, неврологические и другие проявления. При этом следует

отметить, что лабораторный показатель активности воспалительного процесса (СОЭ) на момент госпитализации был повышен только у 29 (58 %) пациентов с РА и у 11 (38 %) пациентов с СКВ (31 (23; 42) и 27 (24; 36) мм/ч соответственно). На момент выписки положительной динамики СОЭ у пациентов с РА и СКВ не наблюдалось ($p > 0,05$). Уровень СРБ при поступлении в стационар имел повышенные значения только у 50 % пациентов, при этом его снижение на момент выписки имело слабовыраженный характер.

Результаты оценки параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза представлены в таблице 1.

Таблица 1. Тромбоцит-ассоциированный нетоз у пациентов с РА и СКВ
Table 1. Platelet-associated NETosis in patients with RA and SLE

Тест-система		Контрольная группа	Пациенты с РА		Пациенты с СКВ	
			стадия обострения	клиническая ремиссия	стадия обострения	клиническая ремиссия
NET-P _{баз} , %	ранний нетоз	2 (1; 3)	3 (2; 4)*	2 (1; 3)**	5 (2,5; 7,5)*	2 (1; 3)
	поздний нетоз	4 (2; 5)	6 (4; 10)*	4 (3; 7)	8,5 (5; 12)*	5 (3; 6)
NET-P _{ст} , %	ранний нетоз	2 (2; 4)	3 (2; 6,5)*	3 (2; 4)**	7,5 (6; 10)*	4 (2; 5)**
	поздний нетоз	3 (2; 5)	10,5 (4; 15)*	4,5 (3; 8)*/**	10 (8,5; 14,5)*	7 (3; 8) */**

*Различия значимы относительно контрольной группы ($p \leq 0,05$; U-критерий Манна – Уитни).

**Различия значимы в сравнении с пациентами в стадии обострения ($p \leq 0,05$; W-критерий Вилкоксона).

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %).

Как следует из данных таблицы 1, у пациентов с РА в стадии обострения заболевания повышены показатели раннего и позднего тромбоцит-ассоциированного нетоза в базальном (NET-P_{баз}: $p = 0,001$ и $p = 0,00009$ соответственно) и стимулированном (NET-P_{ст}: $p = 0,00003$ и $p = 0,00001$ соответственно) тестах в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе. Аналогичная картина (активация базального и стимулированного нетоза) отмечалась у пациентов с СКВ ($p \leq 0,0001$). Одновременная оценка нетоза при краткосрочной и длительной инкубации позволила нам оценить значения раннего («витального», кислород-независимого) и позднего («суицидального», кислород-зависимого) нетоза [6]. Исследования показали, что у пациентов с РА и СКВ вектор изменения этих параметров имел одинаправленный характер.

По достижении клинической ремиссии у пациентов с РА наблюдалось снижение показателей раннего нетоза как в базальном ($p = 0,004$), так и в стимулированном ($p = 0,017$) тестах в сравнении с периодом обострения. При этом количество нейтрофильных сетей достигало зна-

чений контрольной группы. Показатели позднего нетоза снижались только в стимулированном тесте (NET-P_{ст}: $p = 0,025$), однако количество NETs оставалось выше уровня здоровых лиц ($p = 0,046$).

У пациентов с СКВ уровень NETs при оценке тромбоцит-ассоциированного нетоза в период клинического улучшения был значимо ниже в тестах P-NET_{ст} в сравнении со стадией обострения ($p = 0,03$; $p = 0,04$ для раннего и позднего нетоза соответственно), но только показатели раннего нетоза снижались до контрольных значений.

Таким образом, показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА и СКВ существенно изменялись в зависимости от активности заболевания. Основываясь на этом, мы оценили возможность их использования в качестве диагностических показателей с помощью метода логистической регрессии. В качестве независимых переменных использовали показатели тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P_{баз}: ранний и поздний нетоз и NET-P_{ст}: ранний и поздний нетоз), в качестве зависимых переменных — активность воспалительного процесса

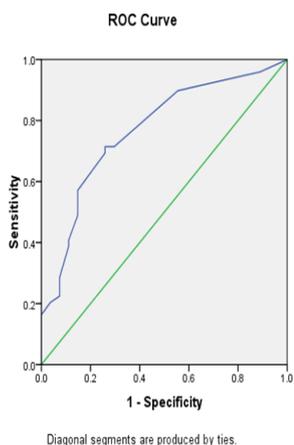
(обострение / клиническая ремиссия). Данные регрессионного анализа параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА в зависимости от активности воспаления представлены в таблице 2.

Таблица 2. Значения параметров логистической регрессии у пациентов с РА
Table 2. Values of the logistic regression parameters in patients with RA

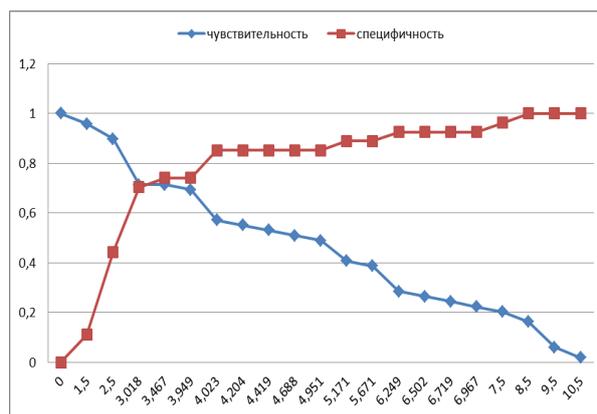
Показатель	AUC	Доверительный интервал		Чувствительность	Специфичность
		ДИ -95 %	ДИ +95 %		
NET-P _{CT} (ран.)	0,77	0,66	0,88	71,6 %	70,4 %
NET-P _{CT} (позд.)	0,79	0,68	0,90	75,5 %	74,1 %

На основании проведенного анализа установлено, что наибольшую диагностическую значимость для оценки воспалительного процесса при РА имеют показатели стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза. Для каждого показателя с помощью ROC-анализа были определены пороговые значения (рисунок 1).

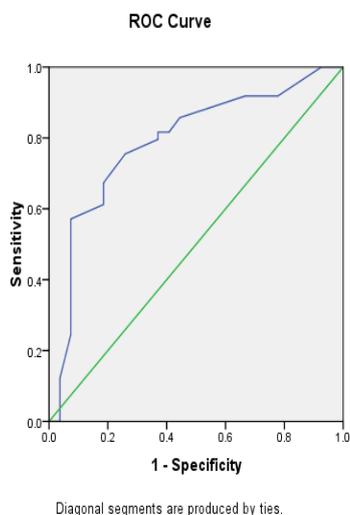
ROC-кривая для NET-P_{CT} (ран.)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью



ROC-кривая для NET-P_{CT} (позд.)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью

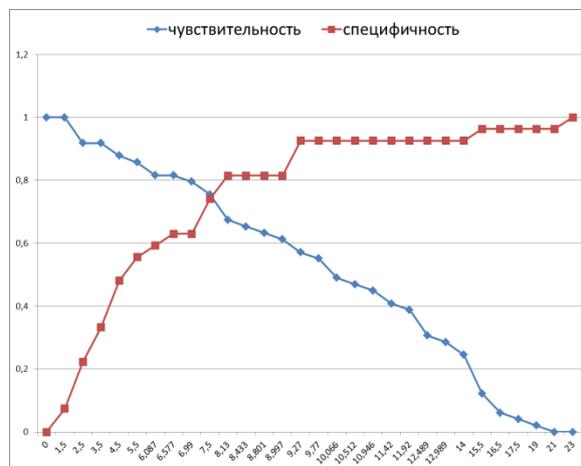


Рисунок 1. ROC-анализ показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с РА
Figure 1. ROC analysis of parameters of platelet-associated NETosis in patients with RA

На рисунке 1 видно, что оптимальные пороговые значения составили: для NET-P_{ст} (ранний) — 3,0 %, для NET-P_{ст} (поздний) — 7,5 %. Таким образом, значения параметров NET-P_{ст} (ранний) < 3 % и NET-P_{ст} (поздний) < 7,5 % у пациентов с РА свидетельствуют о наступлении ремиссии. Данная модель обладает специ-

фичностью — 87,8 % и чувствительностью — 63,0 %. При этом диагностическая эффективность составляет 78,9 %. Прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов составляет 73,9 и 81,1 % соответственно.

Результаты регрессионного анализа у пациентов с СКВ представлены в таблице 3.

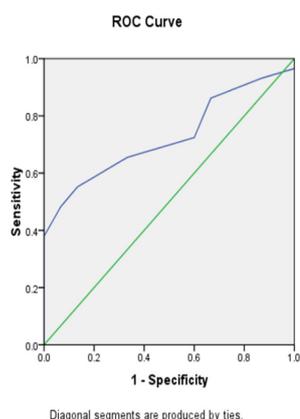
Таблица 3. Значения параметров логистической регрессии у пациентов с СКВ
Table 3. Values of the logistic regression parameters in patients with SLE

Показатель	AUC	Доверительный интервал		Чувствительность	Специфичность
		ДИ -95 %	ДИ +95 %		
NET-P _{баз} (позд.)	0,73	0,58	0,87	65,5 %	66,7 %
NET-P _{ст} (ран.)	0,79	0,64	0,94	86,2 %	73,3 %

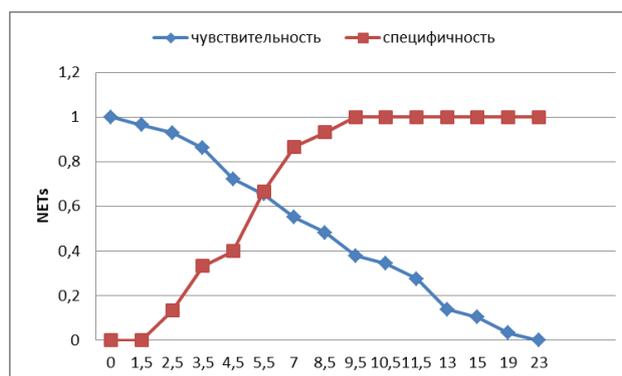
При проведении анализа установлено, что наибольший вклад в оценку активности воспалительного процесса у пациентов с СКВ вносят показатели нетоза NET-P_{баз} (поздний) и NET-P_{ст}

(ранний). В связи с этим далее нами была проведена оценка диагностических характеристик наиболее значимых тестов с помощью ROC-анализа (рисунок 2).

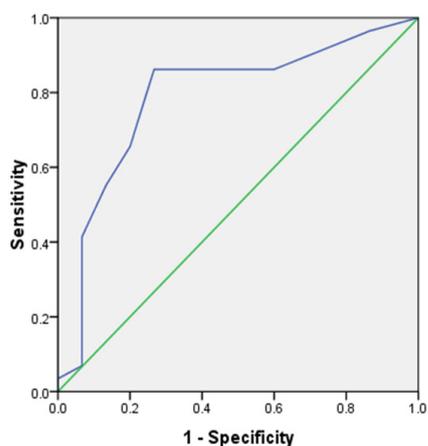
ROC-кривая для NET-P_{баз} (поздний)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью



ROC-кривая для NET-P_{ст} (ранний)



Точка баланса между чувствительностью и специфичностью

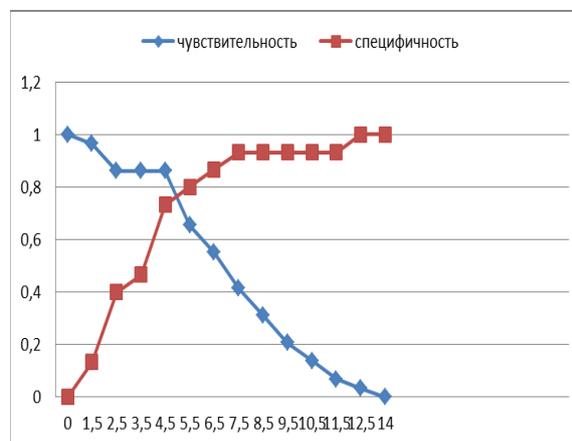


Рисунок 2. ROC-анализ показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с СКВ
Figure 2. ROC analysis of parameters of platelet-associated NETosis in patients with SLE

На основании проведенного анализа были определены пороговые значения для показателей тромбоцит-ассоциированного нетоза у пациентов с СКВ: NET-P_{баз} (поздний) — 5,5 % и NET-P_{ст} (ранний) — 4,5 %. Таким образом, значения параметров NET-P_{баз} (поздний) < 5,5 % и NET-P_{ст} (ранний) < 4,5 % свидетельствуют об отсутствии активного воспаления при СКВ. Диагностическая эффективность модели составляет 84,1 %, чувствительность и специфичность — 66,7 и 93,1 % соответственно. При этом положительная прогностическая ценность данной модели находится в пределах 83,3 %, отрицательная — 84,4 %.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования параметров тромбоцит-ассоциированного нетоза для мониторинга активности воспалительного процесса у пациентов с РА и СКВ.

Заключение

1. У пациентов с РА и СКВ в стадии обострения заболевания параметры базального и стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P_{баз} и NET-P_{ст}) повышены в сравнении с контрольной группой ($p = 0,00001-0,001$).

2. В стадии клинической ремиссии у пациентов с РА и СКВ установлено снижение параметров стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза относительно периода обострения (NET-P_{ст}; $p = 0,017-0,04$).

3. Показатели стимулированного тромбоцит-ассоциированного нетоза (NET-P_{ст}) являются информативными лабораторными критериями для наступления ремиссии у пациентов с РА. Оптимальные пороговые значения составили: для NET-P_{ст} (ранний) — 3,0 %, для NET-P_{ст} (поздний) — 7,5 % (специфичность — 87,8 %; чувствительность — 63,0%; диагностическая эффективность — 78,9 %).

4. У пациентов с СКВ в качестве информативных лабораторных критериев активности воспалительного процесса наибольшее диагностическое значение имеют NET-P_{баз} (поздний) и NET-P_{ст} (ранний). Оптимальные пороговые значения составили: NET-P_{баз} (поздний) < 5,5 % и NET-P_{ст} (ранний) < 4,5 % (чувствительность и специфичность — 66,7 и 93,1 % соответственно; диагностическая эффективность — 84,1 %).

Список литературы / References

1. Зинчук И.Ю., Амирджанова В.Н. Социальное бремя ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(3):331-335.

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>

Zinchuk IYu, Amirdzhanova VN. Social burden of rheumatoid arthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(3):331-335. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-331-335>

2. Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Асеева Е.А., Лиля А.М. Современный подход в диагностике и лечении системной красной волчанки. *Доктор.Ру*. 2021;20(7):40-50.

DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50>

Panafidina TA, Popkova TV, Aseeva EA, Lila AM. A Modern Approach to the Diagnosis and Management of Systemic Lupus Erythematosus. *Doctor.Ru*. 2021;20(7):40-50. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-7-40-50>

3. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-271.

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>

Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-271 (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-263-271>

4. Kaplan MJ Role of neutrophils in systemic autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2013 2013, 15:219.

DOI: <https://doi.org/10.1186/ar4325>

5. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якусени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций. *Медицинская иммунология*. 2019;21(1):9-20.

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

Serebryanaya NB, Shanin SN, Fomicheva EE, Yakuseni PP. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part 2. Thrombocytes as participants of

immune reactions. *Medical Immunology*. 2019;21(1):9-20. (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>

6. Pinegin B, Vorobjeva N, Pinegin V. Neutrophil extracellular traps and their role in the development of chronic inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2015;14(7):633-640.

7. Tsokos GC. Autoimmunity and organ damage in systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2020;21(6):605-614.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0677-6>

8. O'Neil LJ, Kaplan MJ, Carmona-Rivera C. The role of neutrophils and neutrophil extracellular traps in vascular damage in systemic lupus erythematosus. *J Clin Med*. 2019;8:1325.

9. Долгушин И.И., Шишкова Ю.С., Савочкина А.Ю. Технологии определения и роль нейтрофильных внеклеточных ловушек в антимикробной защите. *Вестник РАМН*. 2010;(4):26-30.

Dolgushin II, Shishkova YuS, Savochkina AYU. Technologies for determining and the role of neutrophil extracellular traps in antimicrobial protection. *Vestnik RAMS*. 2010;(4):26-30. (in Russ.).

10. Зубкова Ж.В. Метод оценки влияния тромбоцитов на формирование нейтрофилами экстрацеллюлярных сетей. В: Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей VIII Республиканской научнопрактической конференции с международным участием студентов и молодых ученых; 2016, 28 апреля; Гомель. Гомель: ГомГМУ; 2016. С. 269-271. [дата обращения 2023 октябрь 18]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/10302>

Zubkova ZhV. Method for assessing the influence of platelets on the formation neutrophil extracellular traps. In: Problems and prospects for the development of modern medicine: a collection of scientific articles of the VIII Republican Scientific and Practical Conference with the international participation of students and young scientists; 2016, April 28; Gomel. Gomel: GomSMU; 2016. pp. 269-271. [date of access 2023 October 18]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/10302>

Информация об авторе / Information about the author

Зубкова Жанна Васильевна, старший преподаватель кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>

e-mail: janys@yandex.ru

Zhanna V. Zubkova, Senior Lecturer at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0190-3856>

e-mail: janys@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Зубкова Жанна Васильевна

e-mail: janys@yandex.ru

Zhanna V. Zubkova

e-mail: janys@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 30.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 08.11.2023

Принята к публикации / Revised 27.11.2023



Mechanical and structural properties of rat and human lymphocytes after the exposure of the whole blood to X-rays *in vitro*

Irina A. Chelnokova¹, Nastassia M. Shkliarava¹, Nikolay I. Yegorenkov²,
Maria N. Starodubtseva^{1,2}

¹Institute of Radiobiology of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. By the means of atomic force microscopy to determine the changes in the parameters of the structural and mechanical properties of peripheral blood lymphocytes induced by the irradiation of whole blood by X-rays and identifying the possibility of assessing a state and radiation-induced lymphocyte death programs by analyzing a set of such parameters.

Materials and methods. Whole blood of rats and humans was irradiated with X-rays (1–100 Gy) *in vitro*. Lymphocytes were isolated from the blood after a day of storage, placed on glass slides, fixed with glutaraldehyde and dried. The study of structural and mechanical properties was carried out with the help of atomic force microscope Bruker Bioscope Resolve in Peak Force QNM mode in air. For the sets of AFM parameters, which included elastic modulus, adhesion force, cell surface roughness and cell sizes, a k-mean clustering of data was carried out for the studied experimental groups.

Results. The X-ray irradiation of the blood caused changes in the structural and mechanical properties of lymphocytes measured by AFM at the nanoscale. Clustering analysis of the sets of AFM parameters revealed clusters with similar structure in each experimental group (humans, 6- and 16-month rats). The studied four clusters were associated with cell states and cell death programs: non-activated cells, activated cells with increased stiffness, apoptotic cells with reduced stiffness, and cells dying via programs other than apoptotic ones with increased stiffness. Each cluster (cell type) with a specific set of AFM parameters was represented differently in the blood lymphocyte population, depending on the dose of X-rays.

Conclusion. The set of ACM parameters of lymphocytes including elastic modulus, adhesion force, roughness, and cell sizes, can be helpful for automatically determining the state and death program of lymphocytes after the local irradiation of humans with the involvement of peripheral blood (for example, after radio-therapeutic causes).

Keywords: X-rays, rat, human, blood, lymphocytes, mechanical properties, atomic force microscopy

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interests.

Funding. The work was carried out within the framework of the State Research Institute “Natural Resources and the Environment”, the subprogram “Radiation and biological systems” task 3.01.2 “To develop criteria for assessing the radiation-induced changes in tissues of the internal environment based on an analysis of the structural and mechanical properties of the cellular component using *in vitro* and *in vivo* models”.

For citation: Chelnokova IA, Shkliarava NM, Yegorenkov NI, Starodubtseva MN. Mechanical and structural properties of rat and human lymphocytes after the exposure of the whole blood to X-rays *in vitro*. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):94–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-12>

Механические и структурные свойства лимфоцитов крысы и человека после воздействия рентгеновского излучения на цельную кровь *in vitro*

И. А. Челнокова¹, А. Н. Шклярова¹, Н. И. Егоренков², М. Н. Стародубцева^{1,2}

¹Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить с помощью атомной микроскопии изменения параметров структурных и механических свойств лимфоцитов периферической крови, вызванные облучением цельной крови рентгеновским

излучением, и определить возможность оценки состояния и радиационно-индуцированные программы гибели лимфоцитов с использованием анализа набора таких параметров.

Материалы и методы. Цельную кровь крыс и человека облучали рентгеновским излучением (1–100 Гр) *in vitro*. Лимфоциты выделяли из крови после суток хранения, помещали на стеклянные пластины, фиксировали глутаровым альдегидом и высушивали. Изучение структурных и механических свойств проводили с помощью атомно-силового микроскопа (АСМ) Bruker Bioscope Resolve в режиме PeakForce QNM на воздухе. Для наборов АСМ-параметров, в которые были включены модуль упругости, сила адгезии, шероховатость клеточной поверхности и размеры клеток, для разных экспериментальных выборок была проведена кластеризация данных методом *k*-средних.

Результаты. Облучение крови рентгеновским излучением вызвало изменение параметров структурных и механических свойств лимфоцитов, измеренных с помощью АСМ на наномасштабе. Кластеризация наборов АСМ-параметров выявила кластеры с подобной структурой в каждой экспериментальной группе (человек; крысы 6 и 16 месяцев). Изученные четыре кластера ассоциированы с разными состояниями клеток и программами их гибели: неактивные клетки, активированные клетки с повышенной жесткостью, апоптотические клетки со сниженной жесткостью и клетки, гибнущие по другим, отличным от апоптоза программам гибели с повышенной жесткостью. Каждый кластер (тип клеток) с определенным набором АСМ-параметров был разным образом представлен в популяции лимфоцитов крови в зависимости от дозы рентгеновского излучения.

Заключение. Комплекс АСМ-параметров лимфоцитов, включающий модуль упругости, силу адгезии, шероховатость и размеры клеток, может быть полезным при автоматическом определении состояния лимфоцитов и программы их гибели при локальном облучении организма с вовлечением периферической крови, например при радиотерапии.

Ключевые слова: рентгеновское излучение, крыса, человек, кровь, лимфоциты, механические свойства, атомно-силовая микроскопия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда», подпрограмма «Радиация и биологические системы», задание 3.01.2 «Разработать критерии оценки радиационно-индуцированных изменений ткани внутренней среды, основанной на анализе структуры и механических свойств клеточного компонента на моделях *in vitro* и *in vivo*».

Для цитирования: Челнокова ИА, Шклярова АН, Егоренков НИ, Стародубцева МН. Механические и структурные свойства лимфоцитов крысы и человека после воздействия рентгеновского излучения на цельную кровь *in vitro*. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):94–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-12>

Introduction

The cell's responses to ionizing radiation include changes in its biomechanics [1]. The irradiation of the whole blood with ionizing radiation causes changes in the properties of all blood-formed elements (erythrocytes, leukocytes, and platelets). It has long been known that lymphocytes are the most radiosensitive cells of the hematopoietic system [3-7]. Ionizing radiation induces various signaling pathways, leading to cell death. The cell's mechanical properties depend on the cell's state and cell death program [8].

There are many methods to measure the parameters of cell mechanical properties, among which atomic force microscopy (AFM) occupies a key position [2]. AFM provides not only three-dimensional imaging of the surface of single cells or small areas of their surface with nanoscale resolution, but it also maps the mechanical properties (elastic and adhesive) of the cell's surface. Using a Quantitative Nanomechanical Mapping AFM mode (PeakForce QNM), several maps of different cell's surface properties can be simultaneously recorded. Each small

cell's surface area can be characterized by a set of parameters averaged over the scanned area: the elastic modulus, or Young's modulus, E ; the adhesive force, F_a ; the roughness of the cell topography, $R_{q\text{ topo}}$; or any other recorded property map, for example, an adhesion map, $R_{q\text{ Fa}}$. This set of cell parameters describes cell's mechanical phenotype, defining cell type and cell state. AFM is a powerful method of automatic analysis of cellular mechanical phenotypes based on the processing of large volumes of multidimensional data (big data).

Our work is the first attempt to develop theoretical and experimental bases for the application of AFM for automatic analysis of lymphocyte properties and states after blood irradiation by ionizing radiation. To obtain general and objective results, we conducted experiments using different species (humans and rats) and ages (6 and 16-month-old rats). We have clustered AFM parameter sets for each experimental group to identify the sets of AFM parameters characterizing different cell states and death programs. At present, we have no information published in the available literature about any AFM

studies of radiation-induced changes in the mechanical properties of lymphocytes.

Objective

The study aims at determining by atomic force microscopy the changes in the parameters of the structural and mechanical properties of peripheral blood lymphocytes induced by the irradiation of whole blood by X-rays and identifying the possibility of assessing a state and radiation-induced lymphocyte death programs by analyzing a set of such parameters.

Materials and methods

Blood samples

All animal experiments were approved by the Animal Care and Ethic Committee of the Gomel State Medical University. The ethical considerations of the use of the rats were in accordance with the international recommendations of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental or other Scientific Purposes”. All experimental procedures used in the present study were conducted according to the rules of Directive 2010 / 63 / EU of the European Parliament and the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes. Male Wistar rats (16 months) were housed under standard vivarium conditions with ad libitum access to food and water. The rat blood was taken from the portal vein of the liver under deep anesthesia. A human blood sample was taken from the ulnar vein of a male volunteer (24 years old) after receiving the informed consent. The volunteer had no history of malignancy, immune deficiencies, autoimmune disorders, hepatitis, or HIV infection.

Blood irradiation

Whole blood was irradiated using a X-RAD 320 Biological Irradiator (Precision X-Ray, USA) by X-rays (320 kV, 12.5 A, 50 cm, filter 1.5 mm Al, 0.25 mm Cu, 0.75 mm Sn). The absorbed doses of 1, 25, 50 and 100 Gy were used. Lymphocytes were isolated after one day of irradiated blood storage at 4° C in a density gradient (ROTI@Sep 1077, Carl Roth), immobilized on adhesive-coated glass slides, fixed with 1% glutaraldehyde and washed with phosphate-salt buffer and distilled water.

Atomic force microscopy

In this study, we used Bruker’s BioScope Resolve AFM. Scanning in air was performed using SCANASYST-AIR probes (Bruker, $k=0.4$ N/m, $R=2$ nm) in PeakForce QNM mode (NanoScope 9.4 software, Bruker). The surface of the whole cell was scanned using the following parameters: scan size of $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$, rate of 1 Hz, and resolu-

tion of 256×256 pixels. The small areas (three per each cell) of the cell surface were scanned using the following parameters: rate of 0.5 Hz, scan size of $250\ \text{nm} \times 250\ \text{nm}$, resolution of 256×256 pixels, force of 500 pN. Calibration of the probes was done before scanning by contact method according to the protocol of the microscope manufacturer (Bruker PeakForce QNM User Guide, #004-1036-000, 2011). The probe was calibrated at the frequency of 0.5 kHz; with a Ramp Size of 300 nm and a Ramp SetPoint of 0.3 V in air. Three types of AFM images were used in further analysis: topographic maps (Height), maps of elastic modulus (DMT modulus), and maps of adhesion force. To estimate the elastic modulus (Young’s modulus), the linear segment of a retract curve recorded during scanning is fitted automatically using the Derjaguin-Muller-Toporov (DMT) model. The mechanical and structural parameters (the elastic modulus, E ; the adhesion force, F_a , the roughness of topographic map, $R_{q\text{topo}}$, the roughness of adhesion map, $R_{q\text{Fa}}$) were assessed using them.

Data analysis

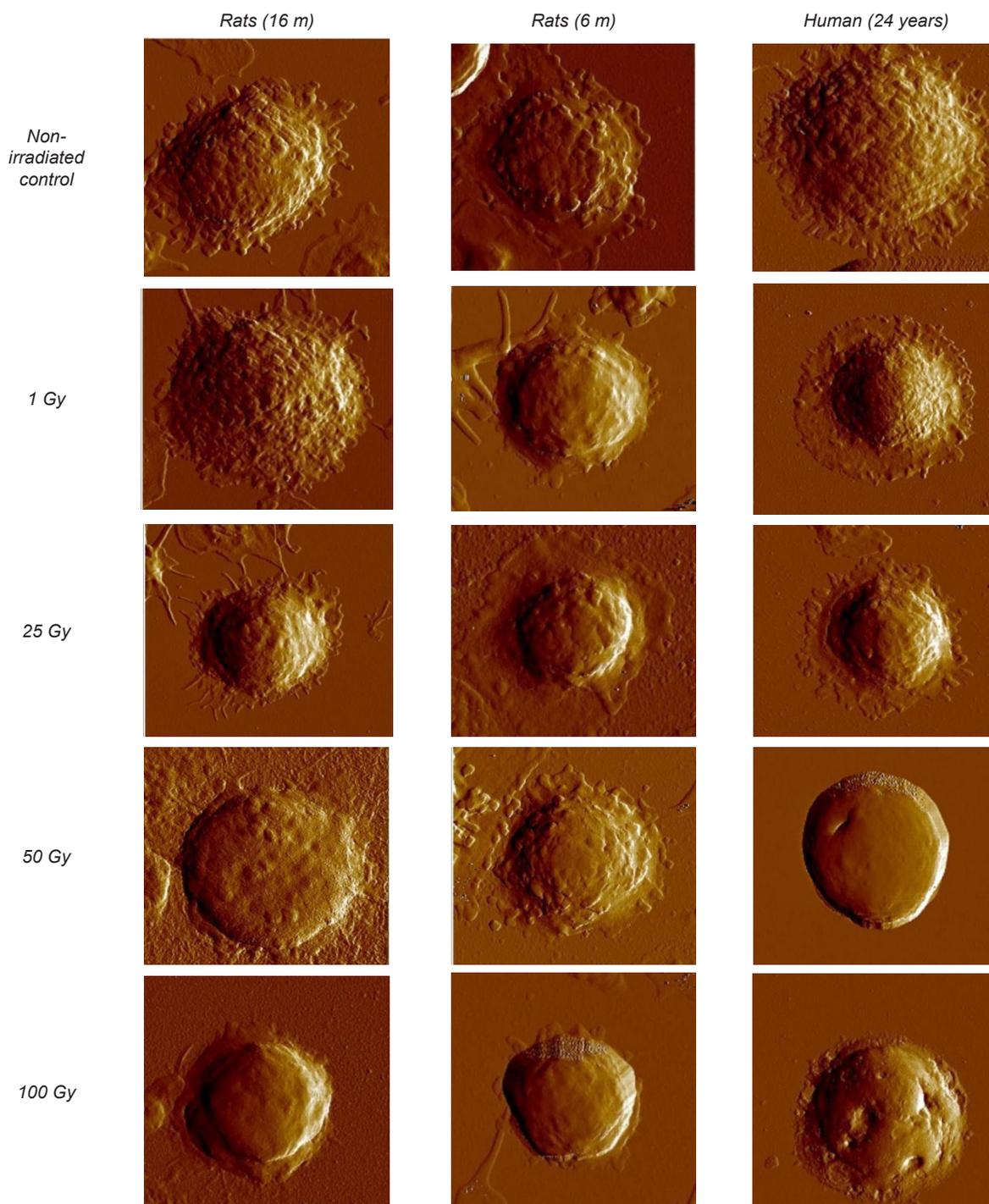
The data analysis was performed using NanoScope Analysis 1.9 software (Bruker). Statistical analysis of experimental data was carried out using R studio, MS Excel 2016, Statistica, and the Statistical Kingdom online calculator (<https://www.statskingdom.com/>). The raw AFM data from files generated by the Bruker instrument in the process of scanning the cell surface were transformed into ASCII files for further processing. Data analysis of ASCII files was performed using R (version 4.0.5). The data were checked for compliance with the normal distribution law using the Shapiro-Wilks test. The data are represented as the median and limits of the interquartile range ($Me(LQ; UQ)$), the mean and standard deviation ($M \pm SD$) or the 95% confidence interval (95%CI). Multiple comparison analyses were performed using the ANOVA Post-hoc test (Kruskal-Wallis test, Dunn’s test with Bonferroni correction). Clustering parameter sets ($E, F_a, R_{q\text{topo}}, R_{q\text{Fa}}, D, H$) were performed using the classical method of cluster analysis, the k-means method implemented using Statistica software. The k-means method is a method of multivariate statistical analysis, the purpose of which is to divide m observations (from space R_n) into k clusters, with each observation belonging to the cluster to the center (centroid) of which it is closest. The number of clusters was 4. The effectiveness of clustering was analyzed using the Euclidean distances between clusters.

Results and discussion

The typical changes in lymphocyte morphology induced by whole blood X-ray irradiation are presented in Figure 1. The blood irradiation at doses of

1 and 25 Gy led to the smoothing of the lymphocyte surface and a decrease in the number of microvilli on the lymphocyte surface compared to the control non-irradiated blood samples for both species (rats and humans). At doses of 50 and 100 Gy, lymphocyte microvilli and lamellopodia were almost absent. Among the lymphocytes isolated from the blood irradiated with X-rays at 25-100 Gy, apoptotic lym-

phocytes were detected. In AFM images, apoptotic cells were characterized by the presence of globular structures, or apoptotic bodies, on the cell surface and the invaginations of the cell surface in the nuclear zone, corresponding to nucleus pyknosis. Pyknosis, or karyopyknosis, is the irreversible chromatin condensation in cell nuclei undergoing necrosis or apoptosis.



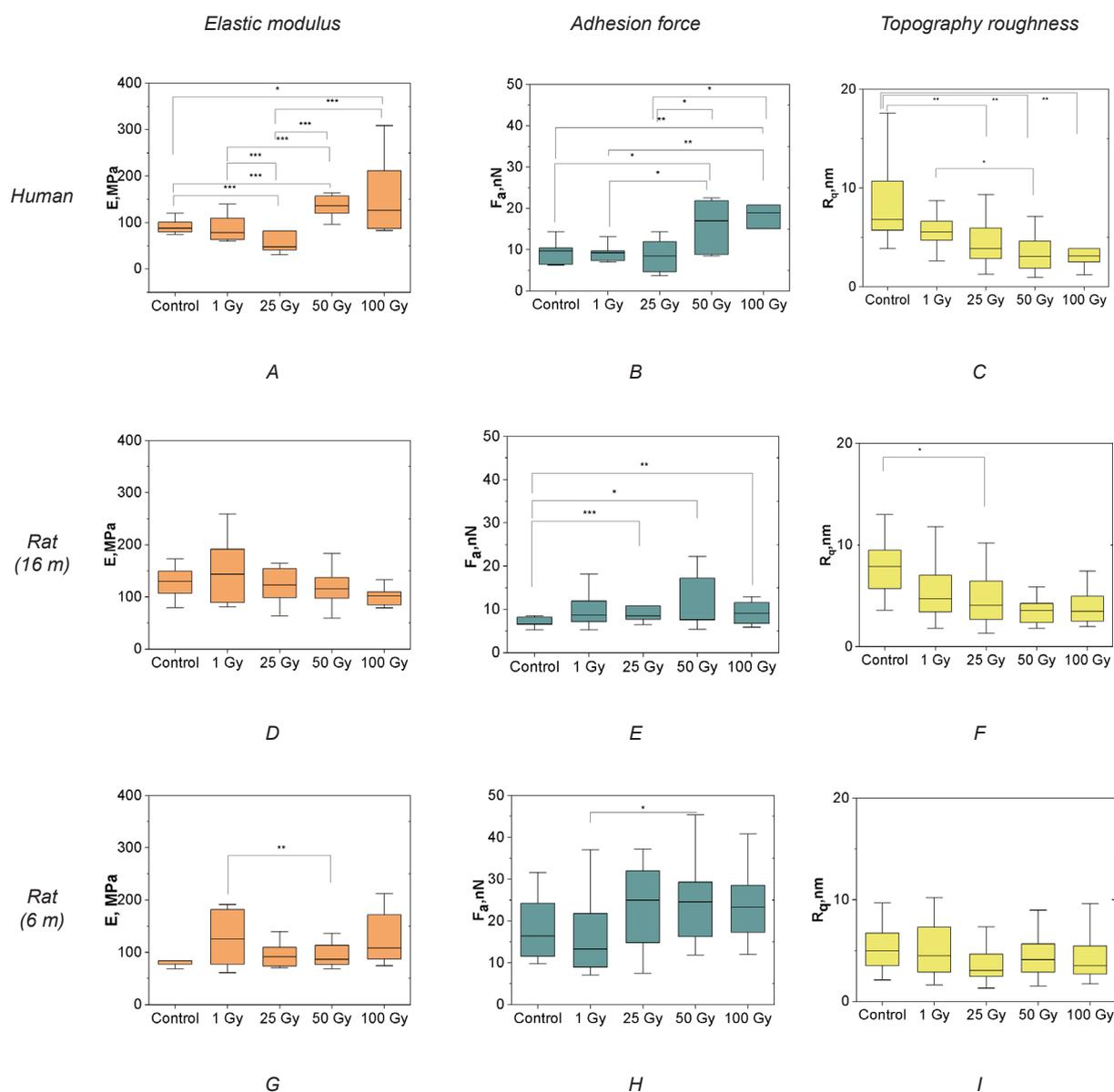
Scan size is 10 μm×10μm, resolution is 256×256 pixels

Figure 1. AFM images (PeakForce Channel data) of lymphocytes depending on the absorbed dose and species

In Figure 2, several nanomechanical parameters (Young's modulus, E ; adhesive force, F_a ; roughness of cell topography, R_q) of the lymphocyte's surface depending on the absorption dose and species are presented. Comparing the characters of the revealed dose dependencies of the parameters for different species, we can observe the tendencies of the decrease in roughness, increase in adhesive force, and non-monotonical change of elastic modulus with the dose.

The dependency character significantly varied with experimental groups (species and age). The obtained data show a significant difference in the mechanical parameters caused by ionizing radiation

(Figure 2, A, B, C, E, F, G, H), but their interpretation is difficult. The data obtained for the lymphocyte population isolated from the irradiated blood were heterogeneous for any experimental group. For example, the distribution of E for the control human blood lymphocytes is well described by the Gauss function with the mean elastic modulus of 102.62 ± 30.26 MPa (95% CI), indicating a relative homogeneity in the elastic properties of the control cell surface. After the exposure of the whole blood to X-rays at doses of 1-100 Gy, the distribution of E became highly heterogeneous. The probability density curve is best described by a function representing the sum of the two Gaussian curves.



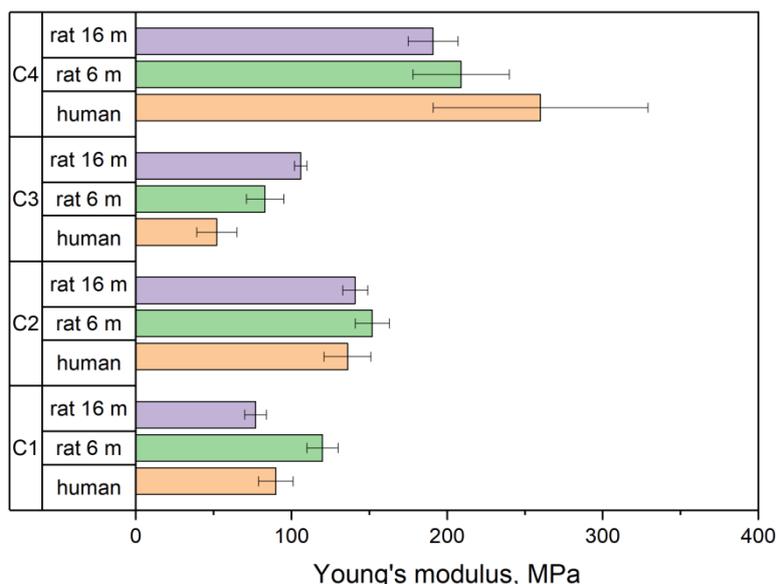
Data are presented as the median, lower and upper quartiles, maximum and minimum. $p < 0.05$, Kruskal-Wallis test, Dunn's test with Bonferroni correction. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Figure 2. The influence of X-ray irradiation of the whole blood on Young's modulus, E (A, D, G), adhesion force, F_a (B, E, H), topographic roughness, R_q (C, F, I), of lymphocyte surface for different species

This fact may indicate either the presence of two types of cell surface areas at the nanoscale with different elastic properties (less or stiffer than the stiffness of control cells) or the heterogeneity of the cell population in cell elastic properties. The cell population heterogeneity of the studied properties can be related to the presence of cells with various activation states and at different stages of cell death programs. Even at a dose of 100 Gy in the blood lymphocyte population, it is possible to find the cells that do not die via the necrotic or apoptotic cell death program.

It becomes difficult to infer the general regularities of the influence of ionizing radiation in the studied doses on the mechanical properties of lymphocytes of different organisms and ages. These difficulties arise from small cell samples for ACM research and cell heterogeneity in response to ionizing radiation. The cells in the population will evolve in different states and ways after ionizing radiation. Therefore, we have attempted to classify (clus-

ter) the lymphocytes of the studied samples based on the set of AFM parameters associated with the structural and biomechanical properties of their surface. The parameter set for clustering consists of the parameters of mechanical properties (E , F_a , and $R_{q_{Fa}}$), parameters of morphology (diameter, D , and height, H , of cells), and the parameter of the surface nanoarchitecture ($R_{q_{topo}}$). The data clustering was performed separately for human (24-year-old) and rat (6-month-old and 16-month-old) samples. At the beginning of the analysis, we assumed that the lymphocyte population may contain resting cells (C, a non-active control), activated cells (S), apoptotic cells (A), and necrotic cells (N). Therefore, we used four clusters for clustering analysis. A key parameter for clustering was the stiffness of the lymphocyte's surface. The average Young's moduli of lymphocytes of different clusters (C1, C2, C3, and C4) and experimental groups (human, rats 6 and 16 m) are presented in Figure 3.



C1, C2, C3, and C4 are cluster 1, cluster 2, cluster 3, and cluster 4, correspondingly. Data are presented as $M \pm SD$.
 Figure 3. The average values of Young's modulus of lymphocytes belonged to different clusters for human and rat blood samples

Cluster 1 may correspond to control (C) lymphocytes without signs of apparent activation or death. Cluster 2 seems likely to link with a cell activation (S) state; there is an increase in elastic modulus. In an activated state, cells possess the developed structure of the cortical cytoskeleton, which leads to an increase in cell surface stiffness and smoothing of their surface at the nanoscale. Cluster 3 may correspond to an apoptotic (A) cell death program; the

elastic modulus decreases. In apoptotic cells, the depolymerization of actin filaments of the cortical cytoskeleton leads to a reduction in cell stiffness and an increase in non-specific cell surface adhesion. Hu and co-authors [11], studying resting, activated and apoptotic lymphocytes with AFM, revealed that cell activation increased the cell stiffness and apoptosis reduced the cell stiffness compared to the stiffness of resting cells. The reduction in the elastic modu-

lus of apoptotic cells was proven by other authors [12, 13]. Cluster 4 may correspond to a cell death program other than an apoptotic one (necrotic cell death program (N)) as the elastic modulus increases. The cells have specific shapes, and typical cell edge structures such as microvilli and lamellopodia are absent.

The results of AFM data clustering analysis, as a first approximation, satisfy the criterion of cell classification based on lymphocyte death programs and functional activity. The different cell clusters contribute differently to the population of the studied AFM samples for each absorbed dose and non-irradiated sample. In the control (non-irradiated) samples, cluster 1 was dominant: 83% (human), 63% (rat 6 m), and 80% (rat 16 m). The contribution of cluster 2 (activated lymphocytes) increased with the absorbed dose, with a maximum at 1 Gy (11% (human), 45% (rat 6 m), and 30% (rat 16 m)). The percentage of the cells belonging to cluster 3 (apoptosis) increased with the absorbed dose, with a maximum at 25 Gy (83% (human), 20 (rat 6 m), and 40 % (rat 16 m)).

We analyzed the effectiveness of cell clustering for each experimental group and all samples using the Euclidean distance between clusters. Four clusters with comparable parameters discriminate similarly for each experimental group (human, rat 6 m, and rat 16 m). The best discrimination was reached between resting (C) and necrotic (N) cells and between apoptotic (A) and necrotic (N) cells. The worst discrimination was obtained between resting (C) and activated (S) or apoptotic (A) cells.

Our findings have shown the heterogeneity of the cells in the blood lymphocyte population in terms of structural and mechanical properties after the irradiation of the whole blood with X-rays. The heterogeneity of cell states contributes significantly to the obtained values of the AFM parameters. All samples are characterized by the presence of non-activated and apoptotic cells with reduced stiffness, activated cells, and necrotic cells with enhanced stiffness. The results of data clustering analysis for non-irradiated blood lymphocytes indicate a predominance of non-activated forms of lymphocytes. As the dose of blood irradiation increases, the number of dying cells and activated cells changes. The radiation-induced apoptosis leads to a softening of the cell surface. Radiation-induced lymphocyte activation and necrosis can lead to stiffening of the cell surface. Depending on the percentage of cells in a certain state and the death program, the population of lymphocytes can be characterized by a smaller or bigger average value of elastic modulus.

Peripheral blood lymphocytes are a highly heterogeneous population of cell types: T-, B-, and natural killer lymphocytes, which in turn are divided into subclasses. Different lymphocyte types have differ-

ent levels of radiosensitivity and radioresistance [12, 13]. The different lymphocyte subtypes show distinct radiosensitivity. Naive CD8+ effector T cells are more sensitive than memory T cells, while regulatory T cells are relatively resistant [14].

In the present work, we did not separate the different types of lymphocytes. The heterogeneity of the peripheral blood lymphocyte population in types can also cause the ambiguity of a classification (clustering) of lymphocytes by their structural and mechanical properties related to the cell state. To further develop the AFM-based method for automatic determination of the lymphocyte states after the exposure of the blood to ionizing radiation, it will be necessary to perform the experiments taking into account the lymphocyte types and involving a larger number of cells.

Conclusion

The work is the first AFM-based study of the nanostructural and nanomechanical properties of the surface of blood lymphocytes of rats and humans after whole blood irradiation with X-rays in vitro in the range of doses (1-100 Gy). In our work, we suggested characterizing the mechanical phenotype of lymphocytes and its radiation-induced change by a set of AFM parameters (elastic modulus, adhesion force, roughness of topography and adhesion map, cell diameter, and cell height). The obtained dose dependencies of separate AFM parameters change with the experimental group (different species and species ages) and the parameter type. The distributions of the parameters are heterogeneous. A set of used parameters characterizes the mechanical phenotype better than a single parameter. Clustering the sets of parameters for cells in each experimental group into four clusters showed the similarity between the corresponding clusters of different groups. Four clusters were suggested to relate to four cell states: non-active and activated cell states, apoptotic and necrotic death programs. The different clusters contribute differently, depending on the dose to the lymphocyte population after the blood irradiation. Apoptosis was accompanied by a decrease in the stiffness and roughness of the cell surface at the nanoscale (the number of cells undergoing apoptosis increases at doses of 1–25 Gy), and necrosis was accompanied by an increase in stiffness and adhesion, manifestation of karyopyknosis, and loss of functional activity of the actin cytoskeleton (the number of cells undergoing necrosis increases at doses of 50–100 Gy). Our findings demonstrate the possibility of applying the suggested set of AFM parameters for automatically determining the cell states and death programs after irradiation of the blood with ionizing radiation.

References

1. La Verde G, Artiola V, Panzetta V, Pugliese M, Netti PA, Fusco S. Cytoskeleton Response to Ionizing Radiation: A Brief Review on Adhesion and Migration Effects. *Biomedicines*. 2021;9(9):1102. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091102>
2. Starodubtseva MN Mechanical Properties of the Cell Surface Layer Measured by Contact Atomic Force Microscopy. In: FM Borodich, X. Jin, (eds) *Contact Problems for Soft, Biological and Bioinspired Materials. Biologically-Inspired Systems*. Springer; 2022;15:51-72. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-85175-0_3
3. Belka C, Ottinger H, Kreuzfelder E, Weinmann M, Lindemann M, Lepple-wienhues A, Budach W, Grosse-Wilde H, Bamberg M. Impact of localized radiotherapy on blood immune cells counts and function in humans. *Radiotherapy and Oncology*. 1999;50(2):199-204. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(98\)00130-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(98)00130-3)
4. Yao Z, Jones J, Kohrt H, Strober S. Selective resistance of CD44hi T cells to p53-dependent cell death results in persistence of immunologic memory after total body irradiation *The Journal of Immunology*. 2018;187(8):4100-4108. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101141>
5. Kachikwu EL, Iwamoto KS, Liao Y-P, DeMarco JJ, Agazaryan N, Economou JS, McBride WH, Schae D. Radiation enhances regulatory T cell representation International *Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;81(4):1128-1135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.09.034>
6. Qu Y, Jin S, Zhang A, Zhang B, Shi X, Wang J, Zhao Y, Gamma-ray resistance of regulatory CD4+ CD25+ Foxp3+ T cells in mice. *Radiation research*. 2010;173(2):148-157. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR0978.1>
7. Bogdándi EN, Balogh A, Felgyinszki N, Szatmári T, Persa E, Hildebrandt G, Sáfrány G, Lumniczky K. Effects of low-dose radiation on the immune system of mice after total-body irradiation. *Radiation research*. 2010;174(4):480-489. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR2160.1>
8. Di Carlo D. A Mechanical Biomarker of Cell State in Medicine. *SLAS Technology*. 2012;1(17):32-42. DOI: <https://doi.org/10.1177/2211068211431630>
9. Hu M, Wang J, Zhao H, Dong S, Cai J. Nanostructure and nanomechanics analysis of lymphocyte using AFM: From resting, activated to apoptosis. *J Biomech*. 2009;42:1513-1519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2009.03.051>
10. Jin H, Liang Q, Chen T, Wang X Resveratrol Protects Chondrocytes from Apoptosis via Altering the Ultrastructural and Biomechanical Properties: An AFM Study. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91611. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091611>
11. der Meeren LV, Verduijn J, Krysko DV, Skirtach AG. AFM Analysis Enables Differentiation between Apoptosis, Necroptosis, and Ferroptosis in Murine Cancer Cells. *iScience*. 2020;23:101816. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101816>
12. Falcke SE, Rühle PF, Deloch L, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Clinically Relevant Radiation Exposure Differentially Impacts Forms of Cell Death in Human Cells of the Innate and Adaptive Immune System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3574. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113574>
13. Paganetti H. A review on lymphocyte radiosensitivity and its impact on radiotherapy. *Front Oncol*. 2023;13:1201500. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1201500>
14. Lambin P, Lieverse RIY, Eckert F, Marcus D, Oberije C, van der Wiel AMA, Guha C, Dubois LJ, Deasy JO. Lymphocyte-Sparing Radiotherapy: The Rationale for Protecting Lymphocyte-rich Organs When Combining Radiotherapy with Immunotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2020;30(2):187-193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semradi.2019.12.003>

Information about the authors / Информация об авторах

Irina A. Chelnokova, Researcher, Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6812-753X>
e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Nastassia M. Shkliarava, Junior Researcher, Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>
e-mail: anshklarava@gmail.com

Nikolai I. Yegorenkov, Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0262-0858>
e-mail: yegorenkov-n@mail.ru

Maria N. Starodubtseva, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Chief Researcher, Laboratory of Biological Systems Stability, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>
e-mail: marysta@mail.ru

Челнокова Ирина Александровна, научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6812-753X>
e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Шклярова Анастасия Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, Государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6365-3856>
e-mail: anshklarava@gmail.com

Егоренков Николай Иванович, д.х.н., профессор кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0262-0858>
e-mail: yegorenkov-n@mail.ru

Стародубцева Мария Николаевна, д.б.н., профессор кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; главный научный сотрудник лаборатории устойчивости биологических систем, государственное научное учреждение «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8516-0884>
e-mail: marysta@mail.ru

Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Irina A. Chelnokova
e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Челнокова Ирина Александровна
e-mail: irenachelnokova@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 12.07.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 17.10.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023



Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы

Э. В. Дашкевич¹, О. Н. Бондарук², Н. А. Федуро¹, В. И. Асаевич¹,
И. В. Курлович³, Р. Н. Демидова³, С. Н. Рябцева⁴

¹Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», г. Минск, Беларусь

⁴Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить гемостатический потенциал, доклиническую безопасность и эффективность применения *in vitro* у пациентов и доноров крови лиофилизированной плазмы.

Материалы и методы. Острая токсичность исследовалась на беспородных мышах обоего пола ($n = 120$), пирогенность — на кроликах обоего пола ($n = 30$), аномальная токсичность — на мышах ($n = 25$) и морских свинках ($n = 6$). Гистопатологические исследования проведены на препаратах 5 фрагментов средней части хвоста мыши после внутривенного введения максимальной дозы (4500 мг/кг) лиофилизированной плазмы (ЛП), физиологического раствора, свежезамороженной плазмы (СЗП), патогенредуцированной СЗП (СЗПП) с помощью системы Interscept. Для оценки гемостатического потенциала ЛП исследована про- и антикоагулянтная активность клоттинговым и хромогенным методом. Эффект на гемостаз изучен *in vitro* методом тромбоэластометрии при добавлении к образцам крови пациенток ($n = 23$) и доноров ($n = 20$) СЗП и ЛП.

Результаты. Исследование острой токсичности показало отсутствие гибели и клинических признаков интоксикации во всех сериях. На 14-е сутки отмечен прирост массы тела животных всех серий. Вне зависимости от использованной дозировки ЛП у животных не отмечено развития выпота и спаек в грудной и брюшной полостях, а также макроскопически выявляемых патологических изменений основных органов. Анализ относительноной массы внутренних органов животных не выявил статистически значимых различий в опытных и контрольных сериях относительно значений аналогичных показателей у интактных животных. Изученный гемостатический потенциал показал, что ЛП по содержанию факторов свертывающей системы крови не уступает СЗПП. Оценка эффекта применения ЛП *in vitro* у пациенток показала статистически значимую коррекцию показателя СТ (clotting time), что указывает на эффективность ее применения для восполнения факторов свертывания крови (ФСК).

Заключение. Доклинические исследования ЛП на животных доказали безопасность и эффективность ее применения по сравнению с СЗП.

Ключевые слова: лиофилизированная плазма, безопасность плазмы, эффективность плазмы

Вклад авторов. Дашкевич Э.В.: существенный вклад в замысел и концепцию научной работы, критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, одобрение окончательного варианта статьи для опубликования; Бондарук О.Н.: проведение исследований, анализ, интерпретация данных, статистическая обработка, подготовка статьи; Федуро Н.А.: разработка дизайна и контроль эксперимента на животных, анализ и обработка данных, подготовка статьи; Курлович И.В.: анализ клинического материала, пересмотр в части интеллектуального содержания; Демидова Р.Н.: сбор и анализ клинического материала; Рябцева С.Н.: анализ и интерпретация гистологических данных; Асаевич В.И.: проведение эксперимента на животных, подготовка статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Для цитирования: Дашкевич ЭВ, Бондарук ОН, Федуро НА, Асаевич ВИ, Курлович ИВ, Демидова РН, Рябцева СН. Оценка эффективности и безопасности лиофилизированной плазмы. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):102–111. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>

Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma

Eleonora V. Dashkevich¹, Olga N. Bondaruk², Nadzeya A. Fiadura¹,
Vadim I. Asaevich¹, Ivan V. Kurlovich³, Roza N. Demidova³, Svetlana N. Ryabtseva⁴

¹Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

²Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

³Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

⁴Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To assess the hemostatic potential, preclinical safety and in vitro efficacy of lyophilized plasma in patients and blood donors.

Materials and methods. The study of acute toxicity was carried out on outbred mice of both sexes (n=120), pyrogenicity – on rabbits of both sexes (n=30), abnormal toxicity – on mice (n=25) and guinea pigs (n=6). Histopathological studies were carried out on preparations of five fragments of the middle part of the mouse tail after intravenous administration of the maximum dose (4500 mg/kg) lyophilized plasma (LP), physiological solution, fresh frozen plasma (FFP) and pathogen-reduced FFP (PRFFP) using the Intercept system. The pro- and anticoagulant activity was investigated by clotting and chromogenic method to evaluate the hemostatic potential of PL. The effect on hemostasis was studied in vitro by thromboelastometry when FFP and LP were added to blood samples of patients (n = 23) and donors (n = 20).

Results. Acute toxicity study showed the absence of death and clinical signs of intoxication in all series. On the 14th day, body weight gain was observed in animals of all series. Regardless of the used LP dosage, no development of effusion and adhesions in the thoracic and abdominal cavities, as well as macroscopically detectable pathologic changes of the main organs were observed in animals. The analysis of the relative weight of internal organs of animals did not reveal statistically significant differences in experimental and control series relative to the values of similar indicators in intact animals. The studied hemostatic potential showed that LP was not inferior to PRFFP in the content of coagulation factors of the blood system. Evaluation of the effect of LP application in vitro in female patients showed statistically significant correction of CT (clotting time) index, which indicates the effectiveness of its application for replenishment of blood coagulation factors (BCF).

Conclusion. Preclinical animal studies of LP have proven its safety and efficacy compared to FFP.

Keywords: *lyophilized plasma, plasma safety, plasma efficiency*

Author contributions. Dashkevich E.V.: Substantial contribution to the conception and concept of the scientific work, critical revision in terms of significant intellectual content, approval of the final version of the article for publication; Bondaruk O.N.: conducting research, analyzing, interpreting data, statistical processing, preparing the article; Fiadura N.A.: design and control of the animal experiment, data analysis and processing, preparation of the article; Kurlovich I.V.: analysis of clinical material, revision in terms of intellectual content; Demidova R.N.: collecting and analyzing clinical material; Ryabtseva S.N.: analysis and interpretation of histological data; Asaevich V.I.: conducting an animal experiment, preparing the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Funding. None.

For citation: Dashkevich EV, Bondaruk ON, Fiadura NA, Asaevich VI, Kurlovich IV, Demidova RN, Ryabtseva SN. Evaluation of the efficacy and safety of lyophilized plasma. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):102–111. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-13>

Введение

Переливание компонентов донорской крови (КК) является незаменимым в лечении многих заболеваний в различных областях медицины [1, 2, 3]. СЗП является часто применяемым КК и показана с целью остановки кровотечений у пациентов с дефицитом ФСК [4]. В клинических ситуациях низкая концентрация фибриногена является фактором риска массивного кровотечения и неблагоприятного исхода. При контроле качества СЗП определяют активность VIII ФСК (как наиболее лабильного) и содержание фибриногена [5].

Однако СЗП обладает рядом недостатков: не стандартизирована по ФСК, способна вызывать посттрансфузионные осложнения, имеет ограничения условий хранения (от –18 до –40 °С). Применение ЛП позволит повысить доступность оказания экстренной помощи на этапе транспортировки, при чрезвычайных ситуациях — проводить раннюю профилактику декомпенсации системы гемостаза.

Согласно литературным данным, в настоящее время известно три производителя лиофилизованной плазмы [6, 7, 8, 9, 10]:

FLyP — это пулированная, патогенредуцированная (амотосален + УФО), карантинизированная, универсальная по системе АВ0, лиофилизированная плазма. Производитель — Французский военный институт крови.

Lyoplas N-w — это карантинизированная, лиофилизированная плазма. Производитель — Красный крест Германии.

Bioplasma FDP — это пулированная, обработанная сольвент-детергентным методом, универсальная по системе АВ0, лиофилизированная плазма. Производитель — Национальный институт биопродуктов Южной Африки.

Наряду с импортными аналогами (FLyP, Lyoplas N-w, Bioplasma FDP) в Республиканском научно-практическом центре трансфузиологии и медицинских биотехнологий (Беларусь) разработана пулированная, патогенредуцированная, стандартизированная по фибриногену лиофилизированная плазма.

Процесс производства лиофилизированной плазмы включает несколько этапов, в том числе и этап лиофильного высушивания, который влияет на гемостатический потенциал плазмы. С целью снижения потери факторов свертывания крови в процессе производства в промежуточный продукт добавляют вспомогательные вещества, которые не входят в состав СЗП, ввиду чего возникла необходимость проведения доклинических исследований, а также исследований по оценке гемостатического потенциала и эффективности применения разработанной лиофилизированной плазмы.

Цель исследования

Оценить гемостатический потенциал, доклиническую безопасность и эффективность применения *in vitro* у пациентов и доноров крови лиофилизированной плазмы.

Материалы и методы

Острую токсичность ЛП исследовали на беспородных мышах: 3 опытные, 2 контрольные и 1 интактная группа по 10 самцов и 10 самок:

1. 900 мг/кг ЛП — 1 раз.
2. 2250 мг/кг ЛП — за 2 раза.
3. 4500 мг/кг ЛП — за 4 раза.
4. 0,9 % NaCl в объеме 2 мл/20 г — за 4 раза.
5. СЗПП, 1 мл/20 г — 2 раза.
6. Животным интактной группы растворы не вводили.

Наблюдение осуществляли в течение 14 суток после введения тестируемых веществ: регистрация выживаемости, взвешивание, клинический осмотр. После наблюдения проводили вскрытие, исследовали внутренние органы и

рассчитывали относительную массу внутренних органов животных.

Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий было выполнено с помощью светового микроскопа Optec BK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай) с использованием увеличения $\times 40$, $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. В ходе исследования анализировали наличие или отсутствие альтерации, воспаления и компенсаторно-приспособительных изменений кожи и мягких тканей хвоста мышей.

Исследование на пирогенность проводили на 30 кроликах обоего пола в дозе 2,0 мл / 1 кг внутривенно (Государственная фармакопея Республики Беларусь, II, 2.6.8).

Исследование на аномальную токсичность проводили на животных двух видов: 25 мышам и 6 морских свинок. Мышам вводили 0,1 мл ЛП внутривенно, морским свинок — 0,3 мл подкожно. Наблюдали 3–7 суток. Оценивали выживаемость и общее состояние (Государственная фармакопея Республики Беларусь, II, 2.6.9).

Оценку гемостатического потенциала ЛП проводили на трех опытно-промышленных сериях: определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), выраженное через индекс Ratio, протромбиновое отношение (ПО), резистентность фактора V к протеину С (НО), ФСК выражали в процентах активности, фибриноген — г/л клоттинговым методом, антитромбин III и $\alpha 2$ -антиплазмина — хромогенным методом. Эффект на гемостаз СЗП и ЛП изучали *in vitro* при добавлении к образцам крови пациенток ($n = 23$) с отягощенной беременностью и образцам крови доноров ($n = 20$) в соотношении 140:900 мкл, что соответствует дозе 10 мл/кг. Тромбоэластометрию на RotemDelta проводили: в цельной крови, цельная кровь с СЗП, цельная кровь с ЛП в Extem и Intem.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica», 13.0 (free trial). Статистическая значимость различия в зависимых группах проверялась с помощью дисперсионного анализа с последующим применением критерия Даннета, а также с помощью t-критерия Стьюдента для парных данных. Оценку нормальности распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гибель животных и клинические признаки интоксикации отсутствовали во всем диапазоне исследованных доз (900–4500 мг/кг) и у интактных животных, и животных контрольных групп. Живот-

ные были подвижными, без признаков возбуждения или угнетения; волосяной покров — блестящий, чистый; саливация, судороги отсутствовали на протяжении всего периода наблюдений.

В процессе исследования массы тела экспериментальных животных установлено, что внутривенное введение ЛП мышам-самцам в дозах 900 и 2250 мг/кг вызывало достоверно значимое снижение прироста массы тела на 7-е сутки эксперимента относительно значений, полученных у интактных животных. Через 14 суток после введения ЛП прирост массы тела у животных 2-й опытной группы (2250 мг/кг) оставался статистически значимо ниже показателей у интактных животных.

У мышей-самок 2-й контрольной и всех опытных групп на 7-е сутки наблюдений, также как и

у мышей-самцов, наблюдали снижение ($p < 0,05$) прироста массы тела в сравнении с данными, полученными у интактных животных. Данная динамика сохранялась у животных 2-й контрольной, 1-й и 2-й опытных групп и через 14 суток. Однако на протяжении всего периода наблюдений у животных контрольных и опытных групп отмечался положительный прирост массы тела в сравнении с исходными значениями.

При вскрытии грудной и брюшной полостей установлено, что выпот отсутствовал, органы находились в правильном расположении. Серозные оболочки и внутренние органы были без патологических изменений.

Показатели относительной массы внутренних органов мышей-самцов и мышей-самок представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Относительная масса органов мышей-самцов в исследуемых группах животных
Table 1. Relative mass of organs of male mice in the studied groups of animals

Исследуемый орган	Исследуемая серия					
	интактные животные	1-я контрольная	2-я контрольная	1-я опытная, 900 мг/кг	2-я опытная, 2250 мг/кг	3-я опытная, 4500 мг/кг
Сердце	0,55±0,01	0,56±0,02	0,59±0,01	0,57±0,03	0,59±0,03	0,58±0,02
Легкие	0,79±0,04	0,94±0,08	0,89±0,04	0,72±0,02	0,79±0,05	0,88±0,06
Печень	5,85±0,30	6,14±0,29	6,27±0,32	5,65±0,15	5,97±0,21	6,76±0,33
Селезенка	1,28±0,08	1,58±0,18	1,64±0,20	1,38±0,12	1,35±0,14	1,50±0,16
Почки	1,41±0,05	1,43±0,07	1,49±0,04	1,43±0,05	1,50±0,06	1,44±0,05

Таблица 2. Относительная масса органов мышей-самок в исследуемых группах животных
Table 2. Relative mass of organs of female mice in the studied groups of animals

Исследуемый орган	Исследуемая серия					
	интактные животные	1-я контрольная	2-я контрольная	1-я опытная, 900 мг/кг	2-я опытная, 2250 мг/кг	3-я опытная, 4500 мг/кг
Сердце	0,54±0,02	0,54±0,02	0,57±0,03	0,51±0,02	0,55±0,03	0,61±0,02
Легкие	0,80±0,02	1,03±0,08	0,96±0,10	0,90±0,08	0,97±0,04	0,79±0,03
Печень	6,59±0,55	6,35±0,44	6,54±0,34	6,35±0,41	6,53±0,40	6,05±0,18
Селезенка	1,79±0,22	1,62±0,18	1,86±0,19	1,88±0,57	1,88±0,16	1,71±0,16
Почки	1,15±0,05	1,20±0,04	1,20±0,05	1,63±0,39	1,29±0,06	1,26±0,05

Статистический анализ относительной массы внутренних органов жизнеобеспечения мышей-самцов и мышей-самок через 14 суток после внутривенного введения исследуемых веществ не выявил статистически значимых отличий у животных всех опытных ($n = 60$) и контрольных групп ($n = 40$) относительно значений аналогичных показателей у интактных животных ($n = 20$) и соответствовал литературным данным [11].

При проведении анализа гистопатологических изменений в коже и мягких тканях хвоста подопытных животных обоего пола после внутривенного введения физиологического раствора ($n = 20$), СЗПП ($n = 20$) и максимальной дозы ЛП ($n = 20$) установлено, что на поперечных срезах хвоста подопытных животных кожные покровы четко визуализировались и были представлены хорошо сформированным эпидермисом, образо-

ваным четырьмя клеточными слоями: базальным, шиповатым, зернистым и выраженным роговым слоем. Под эпидермисом определялась дерма, образованная грубоволокнистой соединительной тканью. Придатки кожи (волосяные фолликулы, потовые и сальные железы) четко определялись, были сформированы правильно. Подкожный слой выражен слабо, представлен жировой и фиброзной тканью, поверхностная и глубокая фасции хвоста были тесно связаны с кожей, плотно покрывали мышцы и формировали фиброзные прослойки между мышечными

пучками хвоста. Под фасциями определялись группы мышечных пучков, прилежащих к позвонкам хвоста. На вентральной поверхности хвоста под фасциями четко визуализировалась хвостовая артерия, стенки которой образованы двумя слоями гладкомышечных клеток, эндотелий сохранен. На дорсальной и боковых поверхностях средней части хвоста определялись вены. Вены располагались подкожно, стенки вен не изменены, гладкомышечные клетки и эндотелий без признаков повреждения. Боковые вены были расширены, полнокровны (рисунок 1А, Б).

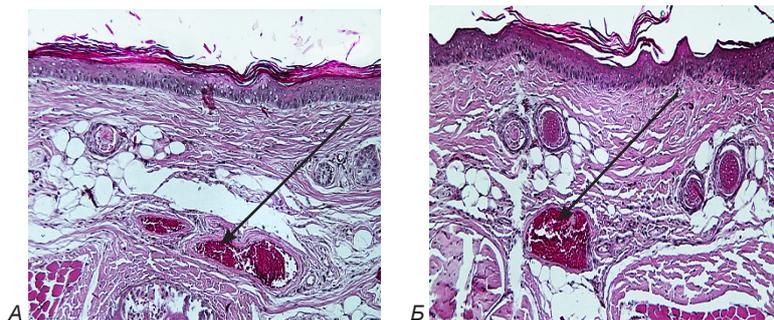


Рисунок 1. Фрагменты кожи, подкожного слоя, частично мышц хвоста мышей обоего пола после внутривенного введения физиологического раствора, СЗПП и максимальной дозы лиофилизированной плазмы: А — боковая вена (стрелка) хвоста мыши расширена, полнокровна, структура сохранена; Б — боковая вена (стрелка) хвоста мыши расширена, полнокровна, структура вены сохранена. Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение: $\times 100$

Figure 1. Fragments of the skin, subcutaneous layer, part of the muscles of the tail of mice of both sexes after intravenous administration of the physiological saline, pathogen-reduced fresh frozen plasma and maximum dose of lyophilized plasma: A — the lateral vein (arrow) of the mouse tail is dilated, plethoric, the structure is preserved; B — the lateral (arrow) of the mouse tail is dilated, plethoric, the structure of the vein is preserved; hematoxylin and eosin staining, $\times 100$ magnification

В окружающей вены жировой и фиброзной ткани воспалительной инфильтрации, некроза, фиброза не выявлено. В коже и мягких тканях хвоста также отсутствовали патологические изменения (не обнаружены признаки воспаления, фиброза, некроза и дистрофий).

При проведении исследования на пирогенность ($n = 30$) суммированный результат повышения температуры составлял $0,37 \pm 0,07$ °С (от

0 до $0,7$ °С), что указывает на отсутствие пирогенности ЛП.

При исследовании аномальной токсичности установлено, что все животные были живы и активны, реакция в месте инъекции отсутствовала, что указывает на отсутствие токсического эффекта.

Показатели оценки гемостатического потенциала ЛП ($n = 3$) представлены в таблице 3 [12].

Таблица 3. Активность факторов свертывания крови коагуляционной и антикоагуляционной систем в исследуемых образцах лиофилизированной плазмы
Table 3. Activity of factors of blood coagulation and anticoagulation systems in the studied samples of lyophilized plasma

Параметр	Допустимые пределы	Результаты испытаний ($n = 3$)
Протромбиновое время (ПО)	0,8–1,4	$1,26 \pm 0,01$
АЧТВ (Ratio)	0,8–1,3	$1,19 \pm 0,05$
Фибриноген, г/л	1,8–4,0	$2,35 \pm 0,22$
II ФСК, %	65–154	$79,73 \pm 1,25$
Резистентность V ФСК к протеину С, НО	0,8–1,4	$0,96 \pm 0,06$
VII ФСК, %	62–165	$83,3 \pm 7,6$

Окончание таблицы 3
End of Table 3

Параметр	Допустимые пределы	Результаты испытаний (n = 3)
VIII ФСК, %	45–168	82,2±15,1
IX ФСК, %	45–148	76,7±13,0
X ФСК, %	68–148	77,3±9,3
XI ФСК, %	42–144	71,3±2,3
XII ФСК, %	40–152	65,7±4,0
Протеин С, НО	0,7–1,3	0,99±0,06
Антитромбин III, %	72–145	98,9±4,3
α2-Антиплазмин, %	72–132	82,7±4,6

Таблица 4. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem в исходных образцах крови доноров и при добавлении СЗП и ЛП

Table 4. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test in the initial blood samples of donors and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	66,6±4,6	69,4±7,4*	71,2±8,5*	38,0–79,0
CFT, с	77,9±12,3	98,9±16,5*	99,7±24,0*	34,0–159,0
Угол α, °	74,4±2,9	72,3±0,1*	72,2±5,0*	63,0–83,0
A10, мм	57,8±3,3	53,0±3,9*	52,4±4,2*	43,0–65,0
MCF, мм	64,9±2,9	61,4±3,4*	61,1±3,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,4	100,0±0	99,9±0,2	94,0–100,0
ML, %	8,9±4,0	9,4±4,7	8,4±4,4	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Таблица 5. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem в исходных образцах крови доноров и при добавлении СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 5. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test in the initial blood samples of donors and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	171,4±13,5	182,1±19,0*	182,0±14,1*	100,0–240,0
CFT, с	65,8±9,7	85,1±17,0*	83,5±15,4*	30,0–110,0
угол α, °	76,8±1,6	73,8±2,5*	74,1±2,8*	70,0–83,0
A10, мм	56,4±3,3	52,1±4,3*	51,6±3,4*	44,0–66,0
MCF, мм	61,6±2,9	57,8±4,4*	57,5±3,4*	50,0–72,0
LI30, %	98,7±1,0	98,8±1,0	98,7±1,0	94,0–100,0
ML, %	10,1±3,9	9,8±4,4	10,1±4,2	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Параметры ЛП укладывались в диапазон нормальных значений и не уступали по эффективности СЗП.

Показатели Rotem в образцах крови доноров соответствовали нормокоагуляции [13]. При добавлении к исходным образцам крови СЗП или ЛП произошло статистически значимое удлинение времени свертывания (СТ), удлинение времени образования сгустка (CFT), уменьшение скорости роста фибриновой сети (угол α), уменьшение скорости образования сгустка на 10-й минуте (A10) и максимальной плотности сгустка (MCF), что свя-

зано с эффектом разведения крови доноров, но вышеуказанные показатели не выходили за референтные значения (см. таблицы 4, 5).

В тесте Extem в исходном образце крови пациенток наблюдалась гипокоагуляция (увеличен показатель СТ). При добавлении ЛП, СЗП произошло статистически значимое удлинение CFT, уменьшение A10 и MCF за счет снижения количества тромбоцитов вследствие разведения образца крови. Однако показатели оставались в пределах референтных значений (таблица 6).

Таблица 6. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem в исходных образцах крови пациенток с отягощенной беременностью и при добавлении СЗП и ЛП
Table 6. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	79,7±41,6	68,8±7,9	68,0±8,8*	38,0–79,0
CFT, с	70,9±15,9	85,2±20,8*	79,9±22,1*	34,0–159,0
Угол α , °	76,2±3,0	75,5±3,2	75,9±3,2	63,0–83,0
A10, мм	60,8±5,2	55,7±5,6*	56,7±5,9*	43,0–65,0
MCF, мм	68,6±4,3	64,7±4,4*	65,5±5,3*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,2	99,9±0,2	100,0±0,0	94,0–100,0
ML, %	7,1±3,5	6,2±3,7	6,3±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

В тесте Intem в исходном образце крови пациенток отмечалась нормокоагуляция. Однако при добавлении ЛП произошло статистически значимое укорочение показателя СТ за счет по-

вышения уровня ФСК, но данный показатель оставался в пределах референтных значений (таблица 7).

Таблица 7. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem в исходных образцах крови пациенток с отягощенной беременностью и при добавлении СЗП и ЛП
Table 7. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	180,6±78,3	172,8±19,4	160,0±27,6*	100,0–240,0
CFT, с	67,6±14,1	77,5±14,9*	75,4±22,5	30,0–110,0
Угол α , °	76,5±2,5	75,8±2,4*	76,2±3,1	70,0–83,0
A10, мм	58,9±5,1	54,9±4,7*	54,8±5,5*	44,0–66,0
MCF, мм	65,5±4,9	61,9±4,8*	61,4±5,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,4±0,9	99,6±0,9	99,4±1,2	94,0–100,0
ML, %	8,8±3,7	7,5±4,1*	8,4±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Ввиду большого разброса стандартного отклонения в показателе СТ пациентки были разделены на две группы: с нормо- (n = 20) и гипокоагуляцией (n = 3).

В тесте Extem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось незначимое укорочение показателя СТ, статистически значимое удлинение CFT, уменьше-

ние A10 и MCF, которые также оставались в пределах референтных значений (таблицы 8, 9).

В исходных образцах пациенток с нормокоагуляцией при добавлении ЛП произошло значимое укорочение СТ, в то время как при добавлении СЗП наблюдалось удлинение СТ, не превышающее референтных значений.

Таблица 8. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Extem при нормокоагуляции в исходных пробах крови пациенток с отягощенной беременностью и с добавлением СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 8. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Extem test during normocoagulation in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and lyophilized plasma

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	69,7±7,7	67,7±6,7	66,9±8,2	38,0–79,0
CFT, с	72,3±16,6	87,0±20,3*	81,5±22,1*	34,0–159,0
Угол α, °	76,0±3,2	75,3±3,1	75,9±3,2	63,0–83,0
A10, мм	60,1±5,2	55,2±5,5*	56,2±5,9*	43,0–65,0
MCF, мм	68,1±4,3	64,3±4,4*	65,2±5,1*	50,0–72,0
LI30, %	99,9±0,2	99,9±0,1	100,0±0,0	94,0–100,0
ML, %	7,4±3,4	6,4±3,7	6,6±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

Таблица 9. Параметры оценки основных показателей тромбоэластометрии в тесте Intem при нормокоагуляции в исходных пробах крови пациенток с отягощенной беременностью и с добавлением СЗП и лиофилизированной плазмы

Table 9. Parameters for assessing the main indicators of thromboelastometry in the Intem test during normocoagulation in the initial blood samples of patients with aggravated pregnancy and with the addition of FFP and LP

Показатель	Полученный результат			Референтные значения
	в исходном образце крови	при добавлении СЗП	при добавлении лиофилизированной плазмы	
СТ, с	162,8±26,6	171,3±18,1	157,2±27,1*	100,0–240,0
CFT, с	68,9±14,5	79,5±14,5*	78,0±22,6	30,0–110,0
Угол α, °	76,3±2,5	75,7±2,4	75,9±3,1	70,0–83,0
A10, мм	58,2±4,8	54,4±4,7*	54,1±5,4*	44,0–66,0
MCF, мм	64,8±4,8	61,3±4,8*	60,8±5,6*	50,0–72,0
LI30, %	99,4±1,0	99,6±1,1	99,4±1,3	94,0–100,0
ML, %	9,2±3,7	7,7±4,1*	8,7±4,1	0–15,0

*При $p < 0,05$ по отношению к исходному образцу крови.

У пациенток с гипокоагуляцией в Extem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось укорочение показателя СТ в 2 раза, а в Intem при добавлении ЛП и СЗП наблюдалось укорочение показателя СТ в 1,6 раза. Все остальные показатели оставались в пределах референтных значений.

Заключение

Доклинические исследования ЛП показали, что острая токсичность при внутривенном введении препарата беспородным мышам отсутствует, поскольку не было выявлено случаев гибели животных и не зафиксировано клинических признаков интоксикации; не отмечались нарушения общего состояния и поведения животных; отсут-

ствовали выпот и спайки в грудной и брюшной полостях, а также макроскопически выявляемые патологические изменения со стороны внутренних органов при различных дозировках; не наблюдалось гистопатологических изменений в коже и мягких тканях хвоста подопытных животных после внутривенного введения максимальной концентрации ЛП.

Анализ пирогенности и аномальной токсичности ЛП при ее внутривенном введении экспериментальной группе животных (кролики, мыши, морские свинки) показал безопасность ее применения.

По содержанию факторов свертывающей и противосвертывающей систем крови ЛП не уступает СЗПП, СЗП.

Список литературы / References

1. Дашкевич Э.В., Климкович Н.Н. Применение компонентов крови при трансфузионно значимых синдромах как стандарт лечебной практики. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022;8(4):471-479.
2. Dashkevich EV, Klimkovich NN. The use of blood components in transfusion-significant syndromes as a standard of medical practice. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(4):471-479. (In Russ.).
3. Sahnoud S, Ashry EM, El Kalioby M, Kamel N. Knowledge Improvement of Blood Transfusion Safety Among Pediatricians: Post Educational Intervention. *Transfus Med Rev*. 2021 Apr;35(2):135-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.03.002>
4. Garcia J, Silva SS, Meneguci J, Moraes-Souza H. Profile of hemotherapy care and the safety of the transfusion process. *Rev Assoc Med Bras*. 2022;68(6):770-774. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211246>
5. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2023 № 92 «Об утверждении Инструкции о порядке применения крови и (или) ее компонентов в организациях здравоохранения». [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340218>
6. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 19, 2023 No. 92 «On approval of the Instructions on the procedure for the use of blood and (or) its components in health-care organizations». [date of access 2021 august 01]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W22340218> (In Russ.).
7. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2023 № 89 «О качестве крови и (или) ее компонентов и номенклатуры крови и (или) ее компонентов». [дата обращения 2023 август 01]. Режим доступа: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_89.pdf
8. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 19, 2023 No. 89 «On the quality of blood and (or) its components and the nomenclature of blood and (or) its components». [date of access 2021 august 01]. Available from: https://minzdrav.gov.by/upload/lcfiles/%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5_%D0%9C%D0%97_2023_89.pdf (In Russ.).
9. Garrigue D, Godier A, Glacet A, Labreuche J, Kipnis E, et al. French lyophilized plasma versus fresh frozen plasma for the initial management of trauma-induced coagulopathy: a randomized open-label trial. *J Thromb Haemost*. 2018 Mar;16(3):481-489. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13929>
10. Jamison Beiriger, David Silver, Joshua B. Brown. Transfusion Management in Trauma: What is Current Best Practice? *Current Surgery Reports*. 2023;11:43-54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40137-023-00352-1>
11. Бондарук О.Н., Дашкевич Э.В., Пасюков В.В. Лиофилизированная плазма: оценка эффективности и безопасности. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2021;7(1):49-59.
12. Bondaruk ON, Dashkevich EV, Pasyukov VV. Lyophilized plasma: assessment of effectiveness and safety. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2021;7(1):49-59. (In Russ.).
13. Popovsky MA, White N. Spray-dried plasma: A post-traumatic blood "bridge" for life-saving resuscitation. *Transfusion*. 2021;61:S294-S300. DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.16536>
14. Mok G, Hoang R, Khan MW, Pannell D, Peng H, Tien H, et al. Freeze-dried plasma for major trauma - Systematic review and meta-analysis. *J Trauma Acute Care Surg*. 2021 Mar 1;90(3):589-602. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000003012>
15. Рощина Е.А. Референтные интервалы по массовым коэффициентам органов мышей и их абсолютным значениям. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022;(3):24-29. DOI: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-03>
16. Roshchina E.A. Reference intervals for mass coefficients of mouse organs and their absolute values. *Laboratory animals for scientific research*. 2022;(3):24-29. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-03-03>
17. Hellstern P, Sachse H, Schwinn H, Oberfrank K. Manufacture and in vitro characterization of a solvent/detergent-treated human plasma. *Vox Sang*. 1992;63(3):178-185. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1992.tb05097.x>
18. Ярец Ю.И. Тромбоэластография: основные показатели, интерпретация результатов. Гомель: ГУ «РНПЦ РМИЭЧ»; 2018. 26 с.
19. Yarets Yul. Thromboelastography: main indicators, interpretation of results. Gomel: State Institution "RSPC RMIIECH"; 2018. 26 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Дашкевич Элеонора Владимировна, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией трансфузиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9711-9371>

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Бондарук Ольга Николаевна, менеджер по качеству группы хозрасчетной деятельности, ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6948-7963>

e-mail: olbondaruk@yandex.by

Федуро Надежда Анатольевна, и.о. заведующего лабораторией обеспечения качества и безопасности крови и ее компонентов, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9045-1871>

e-mail: nadja_899@mail.ru

Асаевич Вадим Игоревич, биолог лаборатории экспериментального производства, ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6452>

e-mail: ffuuffyy12@gmail.com

Курлович Иван Васильевич, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

e-mail: info@medcenter.by

Демидова Роза Николаевна, научный сотрудник лаборатории акушерской и гинекологической патологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6965-1059>

e-mail: demidovaroza64@mail.ru

Рябцева Светлана Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией «Центр электронной и световой микроскопии», ГУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Eleonora V. Dashkevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Transfusiology, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9711-9371>

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Olga N. Bondaruk, Quality Assurance Manager of the self-supporting activity group, Republican Scientific and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6948-7963>

e-mail: olbondaruk@yandex.by

Nadzeya A. Fiadura, Acting Head of the Laboratory for ensuring the quality and safety of blood and its components, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9045-1871>

e-mail: nadja_899@mail.ru

Vadim I. Asaevich, Biologist of the Laboratory of Experimental Production, Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6452>

e-mail: ffuuffyy12@gmail.com

Ivan V. Kurlovich, Deputy Director for Science, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

e-mail: info@medcenter.by

Roza N. Demidova, Researcher, Laboratory of Obstetric and Gynecological Pathology, Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6965-1059>

e-mail: demidovaroza64@mail.ru

Svetlana N. Ryabtseva, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory “Center for Electron and Light Microscopy”, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>

e-mail: sveta.rjabceva@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дашкевич Элеонора Владимировна

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Eleonora V. Dashkevich

e-mail: eleonoravdoc@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 22.08.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 25.10.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023



Вирусный гепатит E у беременных женщин в Беларуси: клинические примеры и молекулярно-генетическая характеристика вируса

В. В. Давыдов¹, Т. В. Зновец², С. И. Марчук¹, А. С. Бабенко¹, Е. Л. Гасич³,
С. В. Жаворонок¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

²3-я городская клиническая больница им. Клумова, г. Минск, Беларусь

³Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести клиническое и молекулярно-генетическое исследование двух случаев острого гепатита E, который был обнаружен у беременных женщин из Беларуси.

Материалы и методы. В исследование были включены 227 беременных с клиническими симптомами поражения печени. Образцы сыворотки крови использовали для обнаружения антител к вирусу гепатита E при помощи иммуноферментного анализа, нуклеиновую кислоту вируса выявляли из образцов фекалий при помощи метода гнездовой полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе по методу Сенгера. Анализ нуклеотидных последовательностей, их генотипирование и расчет эволюционных расстояний выполняли с помощью программного обеспечения MEGA X.

Результаты. Из 227 исследованных сывороток в 15 обнаружены иммуноглобулины класса G к вирусу гепатита E, что составляет 6,61 %. В крови шести беременных женщин также были обнаружены иммуноглобулины M, что составляет 2,6 %. Было выявлено два клинически выраженных случая острого гепатита E. У одной из двух пациенток беременность завершилась антенатальной гибелью плода. Из организма другой женщины с установленным диагнозом «гепатит E», имевшей в эпиданамнезе эпизод алиментарного контакта с сырым свиным фаршем, выделена нуклеиновая кислота вируса. Последовательность РНК вируса, выделенная из организма этой пациентки, кластеризуется в общую филогенетическую ветвь с последовательностью, полученную из организма пациента из Беларуси, имеющего в анамнезе трансплантацию почки, и последовательностями, выделенными из организма домашней свиньи в Республике Беларусь.

Заключение. Вирус гепатита E представляет значительную опасность для беременных. Предложен комплекс профилактических мероприятий против гепатита E у беременных.

Ключевые слова: вирус гепатита E у беременных

Вклад авторов. Давыдов В.В.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи; Зновец Т.В.: сбор материала; Марчук С.И., Бабенко А.С., Гасич Е.Л.: получение экспериментальных данных; Жаворонок С.В.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках Межгосударственной программы инновационного сотрудничества государств — участников Содружества Независимых Государств на период до 2020 года при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI61319X0091).

Для цитирования: Давыдов ВВ, Зновец ТВ, Марчук СИ, Бабенко АС, Гасич ЕЛ, Жаворонок СВ. Вирусный гепатит E у беременных женщин в Беларуси: клинические примеры и молекулярно-генетическая характеристика вируса. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):112–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-14>

Viral hepatitis E in pregnant women in Belarus: clinical examples and molecular genetic characterization of the virus

Vladimir V. Davydov¹, Tatyana V. Znovets², Svetlana I. Marchuk¹,
Andrey S. Babenka¹, Elena L. Gasich³, Sergey V. Zhavoronok¹

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

²3rd City Clinical Hospital named after Klumov, Minsk, Belarus

³Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To conduct a clinical and molecular genetic study of two cases of acute hepatitis E in pregnant women from Belarus.

Materials and methods. A total of 227 pregnant women with clinical symptoms of liver damage were included in the study. Blood serum samples were used for detection of antibodies to hepatitis E virus by enzyme-linked immunosorbent assay, virus nucleic acid was detected from fecal samples by reverse transcription nested polymerase chain reaction. The nucleotide sequence was determined on an automated sequencer using the Sanger method. Nucleotide sequences were analyzed, genotyped and evolutionary distances calculated using MEGA X software.

Results. Out of 227 sera tested, immunoglobulins of class G to hepatitis E virus were detected in 15, which is 6.61%. M immunoglobulins were also detected in the blood of six pregnant women, which is 2.6%. Two clinically evident cases of acute hepatitis E were identified. One of the two patients ended her pregnancy with antenatal fetal death. Virus nucleic acid was isolated from another woman diagnosed with hepatitis E, who had an episode of nutritional contact with raw minced pork. The virus RNA sequence isolated from this patient's body is clustered into a common phylogenetic branch with the sequence obtained from the body of a patient from Belarus with a history of kidney transplantation and sequences isolated from the body of a domestic pig in the Republic of Belarus.

Conclusion. Hepatitis E virus poses a significant threat to pregnant women. A set of preventive measures against hepatitis E in pregnant women has been proposed.

Keywords: *hepatitis E virus in pregnant women*

Author contributions. Davydov V.V.: research concept and design, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article; Znovets T.V.: obtaining experimental data; Marchuk S.I.: obtaining experimental data, Babenka A.S.: obtaining experimental data; Gasich E.L.: obtaining experimental data; Zhavoronok S.V.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The research was carried out within the framework of the Interstate Program of Innovative Cooperation of the Commonwealth of Independent States for the period up to 2020 with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (unique project identifier RFMEFI6131919X0091).

For citation: Davydov VV, Znovets TV, Marchuk SI, Babenka AS, Gasich EL, Zhavoronok SV. Viral hepatitis E in pregnant women in Belarus: clinical examples and molecular genetic characterization of the virus. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):112–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-14>

Введение

Вирус гепатита E (ВГЕ) является гепатотропным инфекционным агентом, который обычно вызывает самокупирующийся острый гепатит у здоровых взрослых и хронический гепатит у лиц с ослабленным иммунитетом [1]. Ежегодно во всем мире регистрируется около 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, 3,3 млн случаев симптоматического гепатита E (ГЕ) и 70 тыс. летальных исходов [2]. Помимо поражения печени с ВГЕ-инфекцией связаны внепеченочные проявления, в том числе панкреатит, неврологическая симптоматика, гематологические нарушения, гломерулонефрит и смешанная криоглобулинемия [3]. На основе филогенетического анализа ВГЕ подразделяется на 8 генотипов, при этом генотипы

1–4 являются преобладающими штаммами, вызывающими заболевание у человека. Генотипы 1 (ВГЕ-1) и 2 (ВГЕ-2) инфицируют только человека и передаются фекально-оральным путем [4], тогда как генотипы 3 (ВГЕ-3) и 4 (ВГЕ-4) являются антропозоонозами и передаются при употреблении недостаточно термически обработанной свинины или мяса дикого кабана [5]. Свиньи являются наиболее распространенным источником ВГЕ-3 и ВГЕ-4, однако и другие животные, включая моллюсков, оленей и кроликов, могут служить его источником [6, 7, 8]. ВГЕ-1 и ВГЕ-2 вызывают эпидемии в развивающихся странах из-за недостаточно развитой инфраструктуры этих регионов. ВГЕ-3 и ВГЕ-4 преобладают в промышленно развитых странах и связаны со споради-

ческими и групповыми случаями гепатита Е (ГЕ). В последние годы в странах европейского континента все чаще сообщалось о передаче ВГЕ-3 и ВГЕ-4 при переливании крови [9], что побудило многие страны рассмотреть возможность скрининга продуктов крови на ВГЕ [10]. Таким образом, в настоящее время гепатит Е признан глобальной проблемой здравоохранения как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах мира. Терапевтические средства, используемые для лечения ГЕ, включают рибавирин и интерферон-α (IFN-α). Терапия рибавирином может быть достаточно эффективной в большинстве случаев хронического ГЕ [11]. Однако до сих пор не существует специфических противовирусных препаратов прямого действия против ВГЕ, особенно для беременных женщин [12]. Специфическая иммунопрофилактика ГЕ разработана недостаточно. Было показано, что рекомбинантная вакцина против ГЕ «ВГЕ-239» (Hecolin®) хорошо переносится [13] и эффективна для профилактики ГЕ в Китае, однако в настоящее время она одобрена для использования только в Китае и пока недоступна в других странах.

ВГЕ-инфекция может вызывать фульминантный гепатит, особенно у беременных, со смертностью до 30 % [14]. Кроме того, ВГЕ может вертикально передаваться от инфицированных беременных со значительной перинатальной заболеваемостью и смертностью [15]. Однако рибавирин и IFN-α противопоказаны при беременности из-за риска тератогенного действия [16]. Поэтому беременным женщинам с ВГЕ-инфекцией оказывается только симптоматическая терапия разрешенными при беременности препаратами.

Вирус гепатита Е (*Paslahepevirus balayani*), названный в честь его первооткрывателя, советского вирусолога М. С. Балаяна [17], относится к семейству *Hepeviridae*, рода *Paslahepevirus*. Префикс «*Pasla*» является аббревиатурой и происходит от первых букв латинских названий таксонов известных хозяев вируса: *Primates*, *Artiodactyla*, *Scandentia*, *Lagomorpha* [18]. Корень «*hepe*» в родовом названии показывает тропность вируса, который в основном способен к репликации в клетках печени. ВГЕ имеет икосаэдрическую форму и может существовать как в безоболочечной, так и в оболочечной (об-ВГЕ) формах с диаметром примерно 30 и 40 нм соответственно. Эти две формы частиц ВГЕ обладают различными характеристиками в жизненном цикле вируса [19]. Общеизвестно, что геном ВГЕ представляет собой одноцепочечную смысловую РНК длиной примерно 7,2 тыс. п. н. РНК ВГЕ состоит из 5'-нетранслируемой области (UTR), трех открытых

рамок считывания (ОРС) и 3'-UTR. ОРС1 составляет примерно 70 % генома и кодирует неструктурные полипротеины. ОРС2 кодирует капсидный белок вируса и гликозилированный антиген ОРС2. ОРС3 кодирует небольшой многофункциональный фосфопротеин, который необходим для выхода вируса из клеток.

Согласно большинству клинических исследований и сообщений о случаях заболевания из развивающихся стран ВГЕ-инфекция связана с высокой заболеваемостью и смертностью у беременных в основном из-за фульминантного гепатита (ФГ) [20]. Исследование, проведенное Khuroo и др., продемонстрировало, что гепатит Е был выявлен у 36 (17,3 %) из 208 беременных женщин по сравнению с 71 (2,1 %) из 3350 небеременных и 107 (2,8 %) из 3822 мужчин. При этом ФГ развился у 8 (22,2 %) из 36 беременных с гепатитом Е и ни у одной из небеременных [21]. В другом исследовании инфицирование ВГЕ наблюдалось у 57,5 и 46 % беременных и небеременных женщин соответственно. При этом у 58 % инфицированных ВГЕ беременных развился ФГ. Смертность была самой высокой (56 %) среди инфицированных ВГЕ случаев ФГ в третьем триместре беременности [22]. Клиническая картина заболевания не отличается у беременных или небеременных женщин. Однако за короткий промежуток времени клинические проявления прогрессируют до острой печеночной недостаточности и, как следствие, у 70 % ВГЕ-инфицированных беременных развиваются диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, энцефалопатия и отек головного мозга. Коагулопатия приводит к высокой вероятности послеродового кровотечения. Смертность от печеночной комы происходит в 100 % случаев. Кроме того, инфицирование ВГЕ во время беременности также связано с высокими показателями преждевременных родов и вертикальной передачи [9]. Преждевременные роды, низкий вес при рождении, мертворождение или смерть новорожденного наблюдаются в 25–56 % случаев [23]. Передача ВГЕ от матери ребенку может достигать 50 %. В промышленно развитых странах зарегистрировано несколько случаев острого ГЕ у беременных женщин, которые были связаны с ВГЕ-3 и ВГЕ-4 [22, 24, 25]. В отличие от ВГЕ-1 и ВГЕ-2, ВГЕ-3 и ВГЕ-4, по-видимому, не вызывают фатальных инфекций с ФГ у беременных. Однако, учитывая, что ограничением этих исследований было небольшое количество случаев, необходимы другие исследования для уточнения этого результата.

Механизмы тяжелого поражения печени при инфицировании ВГЕ у беременных точно не известны. Развитие фульминантного гепатита может быть связано с измененным иммунитетом,

высоким уровнем гормонов и факторами, связанными с самим вирусом [26], которые включают варианты генотипа ВГЕ, вирусные белки, например, малый многофункциональный белок, кодируемый ОРС-3. Иммуные факторы организма хозяина, такие как CD8⁺ Т-клетки, NK- и NKT-клетки, могут быть вовлечены в патогенез ГЕ во время беременности. Кроме того, в этот процесс могут быть вовлечены некоторые цитокины, такие как TNF- α , IL-6, IFN- γ и TGF- β 1. Резко повышенные уровни гормональных факторов, включая прогестерон, эстроген и хорионический гонадотропин, во время беременности также могут способствовать повреждению печени [27]. Кроме того, частый неблагоприятный исход ВГЕ-инфекции у беременных, вероятно, связан с возможностью репликации ВГЕ в мезенхимальных стромальных клетках эндометрия [28].

Таким образом, изучение ГЕ у беременных женщин является актуальной задачей для глобального здравоохранения матери и ребенка.

Цель исследования

Провести клиническое и молекулярно-генетическое исследование двух случаев острого гепатита Е, который был обнаружен у беременных женщин из Беларуси.

Материалы и методы

В исследование были включены 227 беременных с клиническими симптомами поражения печени, госпитализированных и находившихся на стационарном лечении. Пациенткам было выполнено комплексное клиническое обследование с применением лабораторных и инструментальных методов исследования. У всех обследованных беременных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. У них были взяты образцы сывороток крови. Полученные образцы биологического материала использовали для обнаружения иммуноглобулинов класса М и G при помощи иммуноферментного анализа, РНК ВГЕ выявляли при помощи ПЦР-анализа. Анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM определяли с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» (РФ) «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» согласно инструкциям производителя. Также были использованы разработанные нами новые тест-системы для выявления IgG и IgM к ВГЕ в сыворотке крови, основанные на использовании непрямого варианта иммуноферментного анализа [29]. В качестве антигенов были использованы рекомбинантные белки ОРС2 и ОРС3 ВГЕ-3, предоставленные ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток

им. И. И. Мечникова» (РФ) [30]. Все положительные результаты, полученные при помощи тест-системы, являющейся нашей разработкой, были верифицированы повторным исследованием образцов с использованием референс тест-систем.

Набор для выделения нуклеиновых кислот (Jena Bioscience, Германия) использовали в соответствии с протоколом производителя для выделения тотальной РНК. Для выявления РНК ВГЕ применяли адаптированный нами метод с вырожденными праймерами, ориентированными на участок ОРС2 генома ВГЕ с 5905 нт по 6635 нт. Условия проведения ОТ-ПЦР соответствовали описанным ранее [31]. Подтверждение положительных результатов проводили коммерческим набором HEV RT-PCR Kit 2.0 (RealStar®, Altona, Германия).

Набор QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, Hilden, Германия) использовали для экстрагирования из агарозы продуктов амплификации, содержащихся в геле. Нуклеотидную последовательность фрагмента генома ВГЕ определяли в ходе прямого секвенирования ампликонов на автоматическом секвенаторе 3500 GeneticAnalyzer (ABI, Foster City, США) с использованием набора BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit.

Анализ нуклеотидных последовательностей ВГЕ, их генотипирование и расчет эволюционных расстояний выполняли с помощью программного обеспечения MEGA X [32]. В анализ были включены 59 нуклеотидных последовательностей, являющихся фрагментами ОРС2 ВГЕ величиной 273 нуклеотида (нуклеотидные позиции — 6193–6466 относительно штамма Burma, номер в GenBank — M73218). Одиннадцать последовательностей были выделены из биологического материала человека и животных в Республике Беларусь, 40 референсных последовательностей для 1–8 генотипов и субгенотипов ВГЕ, предложенных Smith D. В. и соавт. [33], а также 8 наиболее близких последовательностей к выделенным в Беларуси, установленные в результате BLAST-анализа. Последовательность птичьего ВГЕ была включена как внешняя группа для отрицательного контроля. Филогенетический анализ был проведен методом максимального правдоподобия и модели Хасегава – Кишино – Яно [34].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что из 227 сывороток крови, полученных от беременных, в 15 обнаружены иммуноглобулины класса G к вирусу гепатита Е, что составляет 6,61 %. В крови шести беременных женщин также были обнаружены анти-ВГЕ IgM, что составляет 2,6 %. Было выявлено два случая острого гепатита Е у беременных.

Клинический случай № 1

Пациентка Д., 34 года, обратилась с жалобами на выраженный кожный зуд и ноющие боли внизу живота, госпитализирована в отделение патологии беременности с диагнозом «Беременность 246 дней. Угрожающие преждевременные роды. Внутривенный холестаза беременных. Гепатомегалия». Настоящая беременность планированная, прегравидарная подготовка проведена в полном объеме, в анамнезе — 2 срочных родов, 2 медицинских аборта. Среди осложнений настоящей беременности отмечала острую респираторную инфекцию в 30 недель, выраженный кожный зуд с 32 недели, усиливающийся ночью.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка Д. работает в строительной отрасли. Покупала свинину на местной ферме живым весом, готовила сырокопченые и кровяные колбасы в домашних условиях. В течение последнего года за пределы Республики Беларусь не выезжала. Донорство, парентеральные

манипуляции отрицает. Контакта с лихорадящими, желтушными больными не было. В семье муж и двое детей здоровы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. Сыворотки крови пациентки Д. в первый день госпитализации и в течение 2 месяцев наблюдения положительные в ИФА на анти-ВГЕ IgM и IgG, через год — положительный результат на анти-ВГЕ IgG, отрицательный — на анти-ВГЕ IgM.

Отмечены выраженные изменения функциональных проб печени: преимущественное увеличение активности ферментов цитолиза и содержания билирубина, а также повышение активности ферментов холестаза. В общем анализе мочи отмечены патологические изменения: билирубин — 50 МКмоль/л и уробилиноген — 34 МКмоль/л. Результаты лабораторных исследований крови представлены на рисунке 1.

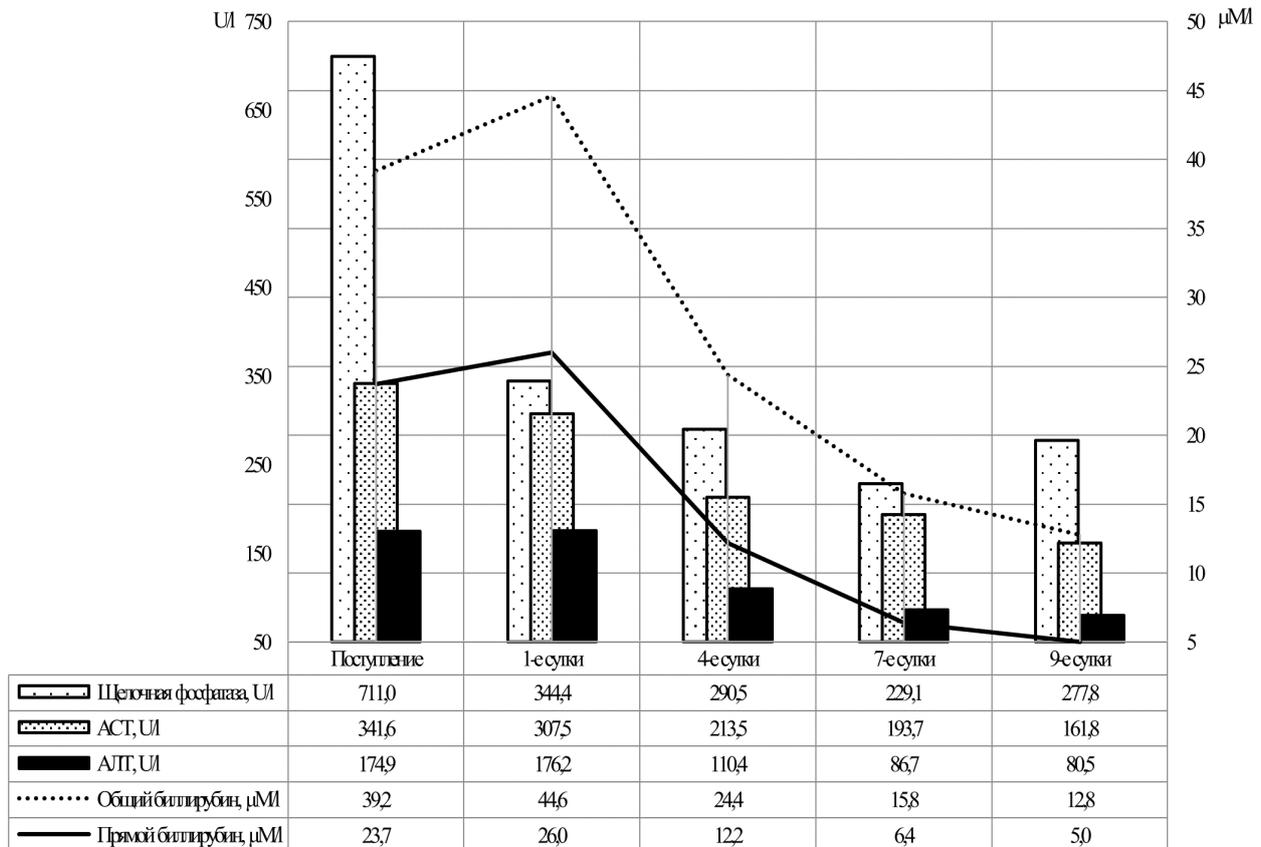


Рисунок 1. Динамика биохимических показателей крови пациентки Д.
Figure 1. Dynamics of biochemical blood parameters of Patient D.

Через сутки после поступления пациентки в стационар произошла антенатальная гибель плода, родился мертвый плод мужского пола, массой 2990 г, длиной 51 см.

В результате исследования образцов биологического материала, полученных от беременной и плода, РНК ВГЕ выявить не удалось.

Клинический случай № 2

Пациентка Ц., 33 года, (код на дендрограмме — «Patient_Cx_BY_2021|g3»), поступила в отделение патологии беременности 22.02.2021 г. по направлению врача женской консультации после проведения КТГ. Диагноз при поступлении «Беременность 272 дня (38 недель, 6 дней). Хроническая гипоксия плода, компенсация. Краевое прикрепление пуповины. ОАГА». Настоящая беременность 10-я, незапланированная, прегравидарная подготовка не проведена, в анамнезе — 4 срочных родов и 5 медицинских аборт. Послеродовый период двух предыдущих беременностей осложнился эндометритом. Из вредных привычек отмечает курение.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка не работает. Мясо кролика в пищу не употребляла, сырокопченые и кровяные колбасы в домашних условиях не готовила. Свинину приобретает в равной доле у родителей (выращивают свиней на собственном подворье) и в магазине. Воду употребляла из центрального водоснабжения. Проживает в г. Минске в квартире с мужем, четырьмя детьми и родителями мужа, все члены семьи здоровы. В течение последнего года за пределы республики не выезжала. Донорство, парентеральные манипуляции отрицает. Контакта с лихорадящими, желтушными больными не было. Гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Течение настоящей беременности осложнилось во II триместре лабиальным герпесом, кольпитом (санация свечами). Назначенные врачом женской консультации «Аспикард» и препараты магния не принимала. В сроке 33–34 недели гестации находилась на стационарном лечении в акушерском наблюдательном отделении с диагнозом «Хроническая гипоксия плода, компенсация. Краевое прикрепление пуповины. Анемия беременных I ст. Кольпит». Получала лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарно-плодового кровотока (пентоксифиллин, пираретам, папаверин, дипиридамол), санацию влагалища (свечи «Метронидазол»), проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств у плода (дексаметазон 24 мг).

Во время стационарного лечения пациентка из общей палаты посоветовала при приго-

товлении котлет пробовать сырой фарш. После выписки из стационара пациентка Ц. готовила котлеты из фарша домашней вьетнамской свинины и свиного фарша из магазина в соотношении 1:1. Во время приготовления котлет пробовала сырой фарш. Через три дня повторно приготовила котлеты и опять пробовала сырой фарш на вкус.

Отмечает отсутствие аппетита на протяжении всей беременности, иногда беспокоила изжога, однако лекарственные средства не принимала. После выписки из стационара и приготовления котлет отмечает появление кожного зуда стоп, ладоней и живота, усиливающегося к вечеру. За медицинской помощью не обращалась, так как считала, что зуд вызван некачественной водой. После усиления зуда повторно обратилась за медицинской помощью.

При повторной госпитализации в стационар беременная Ц. обследована на маркеры вирусных гепатитов: анти-HEV IgM — положительный (о. п. — 2,34), анти-HEV IgG — отрицательный, анти-HCV — отрицательный, HBsAg — отрицательный. При повторном обследовании на маркеры вирусного гепатита E отмечается рост анти-HEV IgM (о. п. — 16,56), анти-HEV IgG — отрицательный).

В общем анализе мочи: билирубин — 5 мкмоль/л, уробилиноген — 1,6 мкмоль/л. Повторное исследование мочи: билирубин — 10 мкмоль/л и уробилиноген — 1,6 мкмоль/л. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Биохимические показатели крови представлены на рисунке 2.

В сроке гестации 280 дней произошли срочные быстрые роды, осложнившиеся преждевременным разрывом плодных оболочек, субкомпенсацией хронической гипоксии плода. Родился живой доношенный мальчик массой 3700 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана домой с ребенком на 10-е сутки после родов.

В пробах крови, кала и мочи пациентки Ц. выявлена РНК ВГЕ (рисунок 3).

На основе филогенетического анализа последовательностей, кодирующих фрагмент белка капсида вируса, построено филогенетическое дерево, которое позволило оценить степень генетического родства последовательностей ВГЕ, выделенных из биологического материала, полученного из организмов изучаемого пациента, с последовательностями, выделенными из организма человека и животных в Беларуси в более ранний период, а также с референсными последовательностями ВГЕ, установленными для генотипов и субгенотипов, и гомологичными последовательностями из базы данных GenBank (рисунок 4).

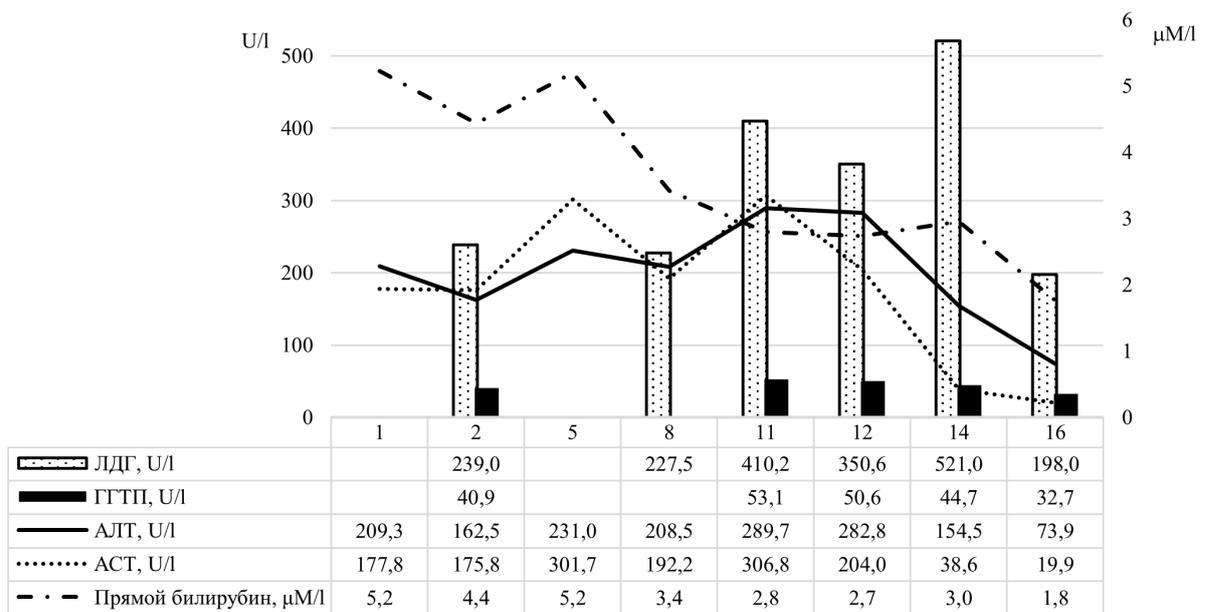


Рисунок 2. Динамика биохимических показателей крови пациента Ц.
Figure 2. Dynamics of biochemical blood parameters of Patient C.

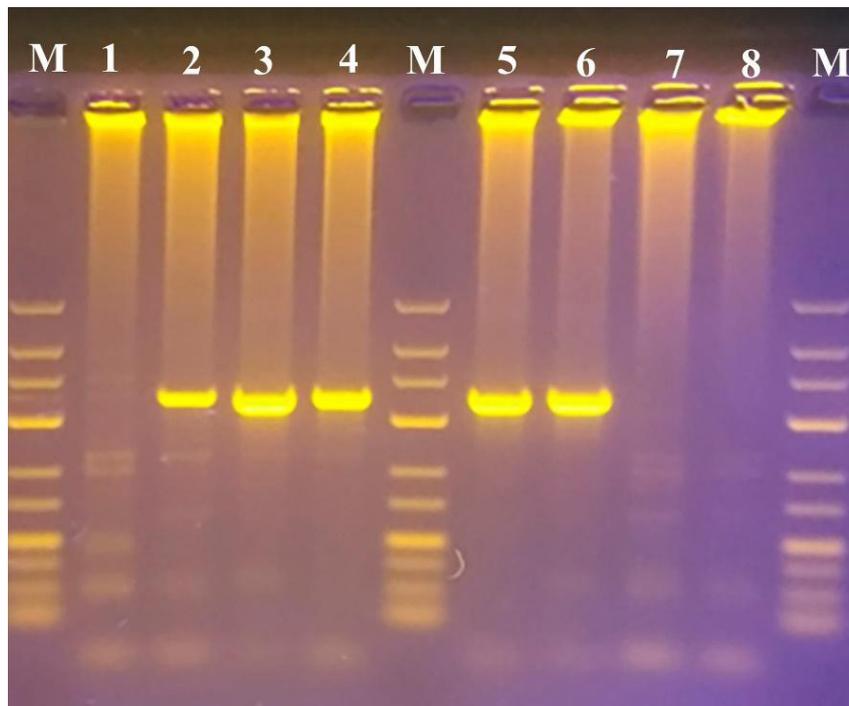


Рисунок 3. Фрагменты электрофореграмм результатов гнездовой ОТ-ПЦР пациентки Ц.:
1–8 — номера образцов; M — дорожка маркера молекулярного веса; 4 — сыворотка крови; 5 — кал; 6 — моча
Figure 3. Fragments of electropherograms of nested RT-PCR results Patient C.:
1–8 sample numbers; M — molecular weight marker track; 4 — blood serum; 5 — feces; 6 — urine

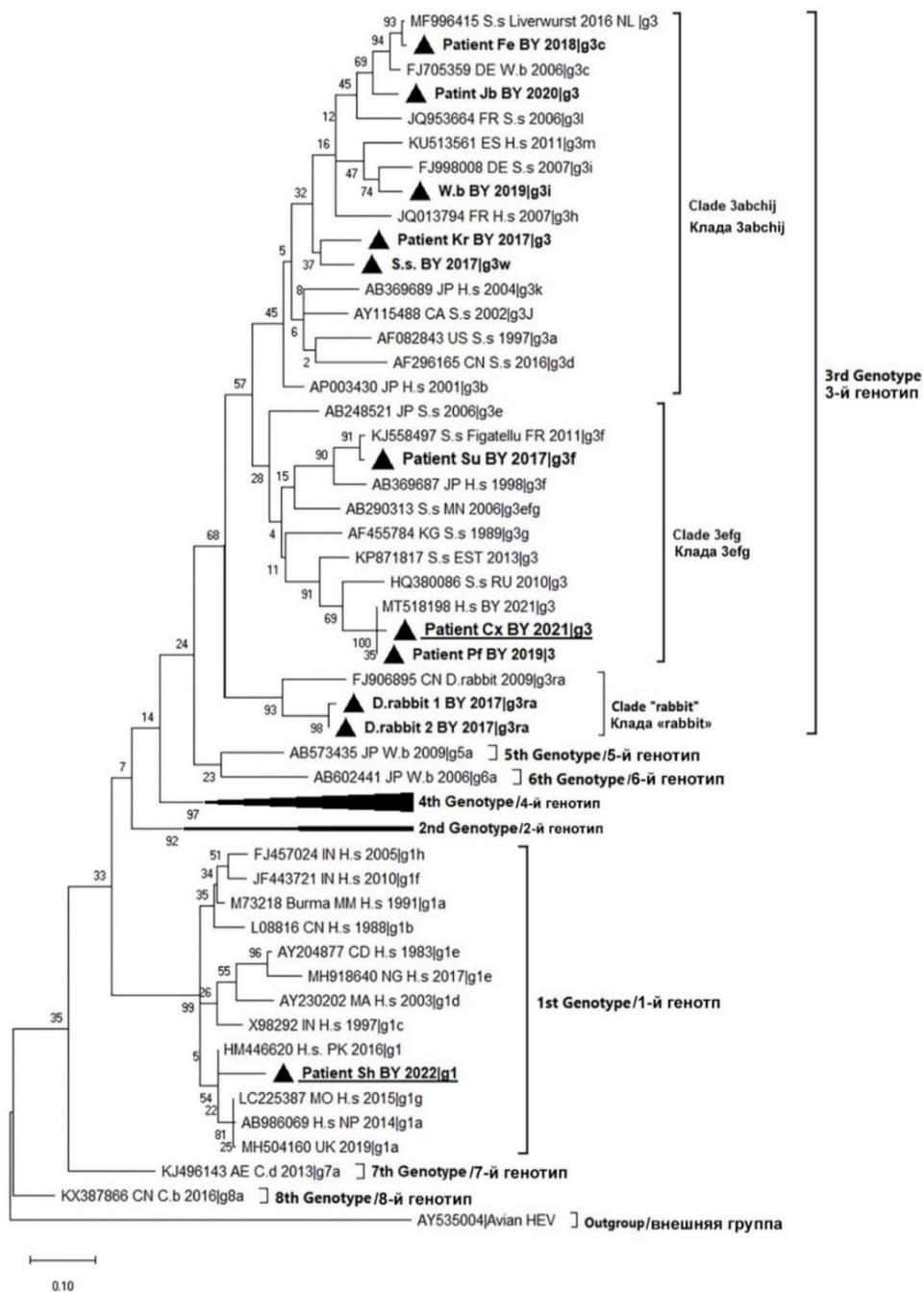


Рисунок 4. Филогенетическое дерево для частичной последовательности ОРФ2.

Условные обозначения: ▲ — последовательности, выделенные в Беларуси. Расшифровка кода последовательности: AAAAAAAA_BB_C.c_DDDD|EEF: A — код доступа в базе GenCode NCBI, B — код страны происхождения последовательности, C — сокращенное название вида хозяина, D — год выделения последовательности, E — генотип вируса, F — субгенотип

Figure 4. Phylogenetic tree for the partial sequence of ORF2

Legend: ▲ – sequences isolated in Belarus. Decoding of the sequence code: AAAAAAAA_BB_C.c_DDDD|EEF: A – access code in the NCBI GenCode database, B – code of the country of origin of the sequence, C – abbreviated name of the host species, D – year of isolation of the sequence, E – genotype of the virus, F – subgenotype

Последовательность, выделенная из организма беременной (код на дендрограмме — «Patient_Cx_BY_2021|g3»), относится к 3-му генотипу ВГЕ и кластеризуется в пределах клады

«3efg». Эта последовательность в 100 % репликаций образует общую филогенетическую ветвь с двумя другими, выделенными из организма человека в Беларуси: «MT518198_H.s_BY_2021|g3» и

«Patient_Pf_BY_2019|3». Величина р-эволюционной дистанции между последовательностью, выделенной из организма беременной, и последовательностью «Patient_Pf_BY_2019|3», выделенной из организма пациента, являющегося реципиентом почечного трансплантата в Беларуси в 2019 г. (код в базе — GenBak NCBI MT325974), составляет $0,015 \pm 0,008$, что свидетельствует об их высокой степени генетического сходства. Данный факт позволяет утверждать о наличии общего источника заражения ВГЕ обоих пациентов и наличии эпидемической связи между этими случаями заболевания ГЕ. Наличие в эпиданамнезе пациентки эпизода алиментарного контакта с сырым свиным фаршем и высокой степени генетической однородности последовательностей ВГЕ, выделенных из ее организма, с последовательностями, выделенными из организма домашней свиньи в России и в Эстонии (рисунок 4), что подтверждается незначительными эволюционными дистанциями между ними, позволяет констатировать зоонозный характер источника заражения ГЕ. Ввиду отсутствия выезда пациента за пределы Беларуси в рамках инкубационного периода заболевания данный случай следует отнести к автохтонным.

Распространенность анамнестических антител к вирусу гепатита Е в общей популяции Республики Беларусь составляет около 7,3 % [35]. Это говорит о том, что в стране может быть около 10 тыс. случаев инфицирования ВГЕ ежегодно при условии длительного сохранения анти-ВГЕ IgG в организме в течение 14,5 года [36], но не пожизненно, как при гепатите А. Установленная серопревалентность не соответствует показателям официально регистрируемой заболеваемости гепатитом Е в республике, которые находятся на крайне низком уровне и составляют всего 0,02–0,04 случая на 100 тыс. населения. Это означает, что практически 99 % первичных инфекций ВГЕ остаются незарегистрированными.

Распространенность анамнестических маркеров гепатита Е среди беременных женщин с поражением печени составляет 6,61 %, что сопоставимо с показателями практически здорового населения в Беларуси. Однако отсутствие информированности о рисках, связанных с употреблением недостаточно термически обработанного мяса диких и домашних свиней, может привести к тяжелым последствиям для беременных женщин при инфицировании ВГЕ, особенно в третьем триместре беременности. Исследования также выявили наличие анти-ВГЕ IgM в сыворотке крови АЛТ-положительных доноров [37], что подчеркивает риск инфицирования реципиентов донорской крови, включая беременных женщин.

Заключение

Проведенные нами исследования показали, что на территории Республики Беларусь циркулируют возбудители ГЕ, относящиеся к разным субгенотипам 3-го генотипа вируса. В этом исследовании нами выявлены случаи острого гепатита у беременных, сопровождающиеся выраженной клинической манифестацией, в том числе с антенатальной гибелью плода в одном из описанных случаев. Из организма беременной женщины впервые в Беларуси выявлена и генотипирована РНК ВГЕ. Данный клинический случай сопровождался признаками интенсивного поражения печени беременной, вызванного интенсивной репликацией вируса в ее организме. РНК ВГЕ из ее организма была выделена не только из стула и плазмы крови, но и из мочи. Филогенетический анализ последовательности РНК ВГЕ, выделенной из организма беременной, в сочетании с эпидемиологическим анамнезом позволил с высокой степенью вероятности доказать энзоотическую природу происхождения данной последовательности и констатировать аутохтонность данного случая инфекции.

Анализ результатов исследований, опубликованных в литературных источниках [20–28], позволяет утверждать, что ВГЕ-инфекция у беременных женщин может прогрессировать до фульминантного гепатита с летальным исходом в более чем 25 % случаев. Учитывая высокую актуальность и значимость проблемы ВГЕ-инфекции у беременных женщин, необходимо предусмотреть следующие профилактические мероприятия:

1. Необходимо информировать беременных женщин о потенциальном воздействии ВГЕ на их организм и плод, о существовании вероятных неблагоприятных исходов для беременной и плода.
2. Беременным следует разъяснять опасность употребления пищевых продуктов, содержащих сырую и недостаточно термически обработанную свинину (свиную печень), являющуюся возможным источником ВГЕ.
3. Беременным женщинам, имеющим профессиональный контакт с живыми свиньями и продуктами их жизнедеятельности, необходимо неукоснительно соблюдать исчерпывающие профилактические меры, предупреждающие фекально-оральный механизм передачи ВГЕ.
4. Скрининг беременных с патологией печени на наличие в их крови маркеров ГЕ, включающих выявление анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ, должен стать нормой оказания акушерско-гинекологической помощи.
5. В случае осложненного течения беременности при оказании медицинской помощи необходимо использовать только ВГЕ-отрицательную донорскую кровь и ее компоненты.

Список литературы / References

1. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):96-110. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>
2. Hepatitis E: Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, 2023. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. [дата обращения 2023 май 05]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
3. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterology Report*. 2016;4(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/gastro/gov042>
4. Khuroo NS, Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(31):7030-7045. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7030>
5. Wang B, Meng XJ. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Curr Opin Microbiol*. 2021;59:8-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.004>
6. Rivadulla E, Varela MF, Mesquita JR, Nascimento MSJ, Romalde JL. Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish Harvesting Areas from Galicia (Northwestern Spain). *Viruses*. 2019;11(7):618. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11070618>
7. Geng Y, Zhao C, Geng K, et al. High seroprevalence of hepatitis E virus in rabbit slaughterhouse workers. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2019;66(2):1085-1089. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbed.13130>
8. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*. 2003;362(9381):371-373. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14025-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14025-1)
9. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps? *Viruses*. 2018;10(6):285. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10060285>
10. Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Eurosurveillance*. 2017;22(16):30514. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514>
11. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(5):1204-1211. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz953>
12. Shao Z, Tibi MA, Wakim-Fleming J. Update on viral hepatitis in pregnancy. *CCJM*. 2017;84(3):202-206. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15139>
13. ГЭВ 239 при Гепатит Е и Иммунизация [Электронный ресурс] Веб сайт Реестра клинических исследований - ICH GCP. [Дата обращения: 2023 апрель 03]. Режим доступа: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03827395>
14. GEV 239 for Hepatitis E and Immunization [Electronic resource] – Website of the Clinical Trials Registry - ICH GCP. [Accessed: 2023 April 03]. Access mode: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03827395> (In Russ.).
15. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Reviews in Medical Virology*. 2017;27(3):e1929. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1929>
16. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9):253. DOI: <https://doi.org/10.3390/v8090253>
17. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf*. 2017;40(12):1205-1218. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0566-6>
18. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *INT*. 1983;20(1):23-31. DOI: <https://doi.org/10.1159/000149370>
19. Purdy MA, Drexler JF, Meng XJ, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022. *Journal of General Virology*. 2022;103(9):001778. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>
20. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0198-7>
21. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;13(3):205-211. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1568869>
22. Jaiswal SPB, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;72(2):103-108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00264-2)
23. Lachish T, Erez O, Daudi N, Shouval D, Schwartz E. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. *Journal of Clinical Virology*. 2015;73:20-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.011>
24. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(7):607-608.
25. Anty R, Ollier L, Péron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *Journal of Clinical Virology*. 2012;54(1):76-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.016>
26. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletski M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *Journal of Clinical Virology*. 2014;61(1):170-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.008>
27. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver International*. 2008;28(9):1190-1199. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x>
28. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal*. 2020;17(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01343-9>
29. El-Mokhtar MA, Othman ER, Khashbah MY. Evidence of the Extrahepatic Replication of Hepatitis E Virus in Human Endometrial Stromal Cells. *Pathogens*. 2020;9(4):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040295>
30. Красочко П.А., Жаворонок С.В., Борисовец Д.С., Красочко П.П., Алаторцева Г.И., Прокопенкова Т.М. Разработка тест-систем для полуколичественного выявления антител у свиней к вирусу гепатита Е в Республике Беларусь. *Известия Национальной академии наук Беларуси Серия аграрных наук*. 2020;58(3):339-351. DOI: <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2020-58-3-339-351>
31. Красочко PA, Zhavoronok SV, Borisovets DS, Krasochko PP, Alatorseva GI, Prokopenkova TM. Development of test systems for semi-quantitative detection of antibodies to the hepatitis E virus in pigs in the Republic of Belarus. *News of the National Academy of Sciences of Belarus Series of Agrarian Sciences*. 2020;58(3):339-351. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2020-58-3-339-351>
32. Алаторцева Г.И., Сидоров А.В., Нестеренко Л.Н., Лухверчик Л.Н., Амиантова И.И., Доценко В.В. и др. Рекомбинантный белок, содержащий антигенно-значимые фрагменты белков вируса гепатита Е, используемый в тест-системах для серодиагностики гепатита Е (варианты). Патент RU 2711907 С2, 2020 23 января.
33. Alatorseva GI, Sidorov AV, Nesterenko LN, Lukhverchik LN, Amiantova II, Dotsenko VV, et al. Recombinant protein con-

taining antigenically significant fragments of hepatitis E virus proteins, used in test systems for the serodiagnosis of hepatitis E (variants). Patent RU 2711907 C2, 2020 January 23. (In Russ.).

31. Арабей А.А., Марчук С.И., Жаворонок С.В., Давыдов В.В. Кюрегян К. К., Михайлов М.И. Адаптированный метод полимеразной цепной реакции для выявления вируса гепатита Е у человека и животных. *Военная медицина*. 2018;(3):86-92.

Arabey AA, Marchuk SI, Zhavoronok SV, Davydov VV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Adapted polymerase chain reaction method for detecting hepatitis E virus in humans and animals. *Military medicine*. 2018;(3):86-92. (In Russ.).

32. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*. 2018;35(6):1547-1549.

DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>

33. Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *Journal of General Virology*. 2020;101(7):692-698.

DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>

34. Hasegawa M, Kishino H, Yano T. Dating of the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial DNA. *J Mol Evol*. 1985;22(2):160-174.

DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02101694>

35. Давыдов ВВ, Жаворонок СВ, Рогачева ТА. Распространённость антител к вирусу гепатита Е у населения регионов Республики Беларусь. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(2):160-171.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>

Davydov VV, Zhavoronok SV, Rogacheva TA. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the population of regions of the Republic of Belarus. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(2):160-171. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>

36. Su YY, Huang SJ, Guo M, et al. Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(5):336.e1-336.e4.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.029>

37. Давыдов В.В., Жаворонок С.В., Задора И.С., Новак Л.В., Карпенко Ф.Н., Левандовская О.В., Кудрявцева А.М. Распространённость антител к вирусу гепатита Е в крови белорусских доноров. *Медицинский журнал*. 2022;(4):53-59.

Davydov VV, Zhavoronok SV, Zadora IS, Novak LV, Karpenko FN, Levandovskaya OV, Kudryavtseva AM. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the blood of Belarusian donors. *Medical journal*. 2022;(4):53-59. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Давыдов Владимир Витольдович, к.б.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5672-9509>

е-mail: davidovvv@bsmu.by

Зновец Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по родовспоможению, УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-490X>

е-mail: znota@mail.ru

Марчук Светлана Ивановна, научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научной части, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-4538>

е-mail: marchuk_s@mail.ru

Бабенко Андрей Сергеевич, к.х.н., доцент, доцент кафедры биоорганической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

е-mail: labmdbt@gmail.com

Гасич Елена Леонидовна, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

е-mail: elena.gasich@gmail.com

Жаворонок Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9727-1103>

е-mail: zhavoronok.s@mail.ru

Vladimir V. Davydov, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5672-9509>

е-mail: davidovvv@bsmu.by

Tatyana V. Znovets, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Obstetrics, 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumova, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-490X>

е-mail: znota@mail.ru

Svetlana I. Marchuk, Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods of the Scientific Part, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-4538>

е-mail: marchuk_s@mail.ru

Andrey S. Babenka, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

е-mail: labmdbt@gmail.com

Elena L. Gasich, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Laboratory for Diagnosis of HIV and Concomitant Infections, Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

е-mail: elena.gasich@gmail.com

Sergey V. Zhavoronok, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9727-1103>

е-mail: zhavoronok.s@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Давыдов Владимир Витольдович

е-mail: davidovvv@bsmu.by

Vladimir V. Davydov

е-mail: davidovvv@bsmu.by

Поступила в редакцию / Received 02.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 27.10.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023



Анализ эффективности вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе лечения

В. А. Шаройко¹, И. О. Стома², А. А. Ковалев², О. А. Ярмоленко²

¹Гомельская городская клиническая поликлиника № 5 имени С. В. Голуховой, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать динамику заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне вакцинации против вируса SARS-CoV-2, оценить роль вакцинации в предупреждении декомпенсации хронической сердечной недостаточности, снижении летальности, первичного выхода на инвалидность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными ХСН.

Материалы и методы. В исследование включено 200 человек, состоящих в Регистре пациентов с ХСН государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая поликлиника № 5 имени С. В. Голуховой». Пациенты разделены на две равные по численности группы: 1-я группа — непривитые от коронавирусной инфекции COVID-19 ($n = 100$) и 2-я группа — привитые пациенты ($n = 100$). Наблюдение проводилось в течение одного года (2021) в амбулаторных условиях.

Результаты. Частота заболеваемости в группе невакцинированных пациентов была выше в 3,2 раза. В двух группах случаи заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 составили 16 (16 %) и 5 (5 %) соответственно ($\chi^2 = 5,32$, $p = 0,0210$). Частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе невакцинированных была в 3,2 раза выше, чем в группе вакцинированных ($\chi^2 = 14,93$, $p = 0,0001$). Летальность среди невакцинированных зафиксирована в 1,8 раза выше, чем в группе вакцинированных ($\chi^2 = 2,166$, $p = 0,1410$). При сопоставлении показателей первичного выхода на инвалидность по причине ХСН отмечается тенденция к росту инвалидности у невакцинированной когорты ($\chi^2 = 0,592$, $p = 0,4420$).

Заключение. Установлено, что вакцинация способствует уменьшению случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, снижению риска смертности.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, хроническая сердечная недостаточность

Вклад авторов. Шаройко В.А.: сбор материала, статистическая обработка данных, концепция и дизайн исследования, анализ результатов исследования; Стома И.О.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ковалев А.А.: статистическая обработка данных; Ярмоленко О.А.: обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без финансовой поддержки.

Для цитирования: Шаройко ВА, Стома ИО, Ковалев АА, Ярмоленко ОА. Анализ эффективности вакцинации против коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе лечения. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-15>

Analysis of the effectiveness of COVID-19 coronavirus vaccination in patients with chronic heart failure at the outpatient stage of treatment

Victoria A. Sharoiko¹, Igor O. Stoma², Alexey A. Kovalev², Volha A. Yarmolenko²

¹Gomel City Clinical Polyclinic № 5 named after S.V. Golukhova, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the dynamics of COVID-19 coronavirus infection incidence in patients with chronic heart failure (CHF) on the background of vaccination against SARS-CoV-2 virus, to evaluate the role of vaccination in preventing decompensation of chronic heart failure, reducing mortality, primary disability in patients with cardiovascular diseases complicated by CHF.

Materials and methods. The study included 200 people who were included in the Register of patients with CHF of the State Healthcare Institution “Gomel City Clinical Polyclinic No. 5 named after S. V. Golukhova”. Patients were divided into two equal in number groups: Group 1 - unvaccinated against COVID-19 coronavirus infection (n = 100) and Group 2 - vaccinated patients (n = 100). The follow-up was conducted for one year (2021) in an outpatient setting.

Results. The incidence rate in the group of unvaccinated patients was 3.2 times higher. The incidences of COVID-19 coronavirus infection in the two groups were 16 (16 %) and 5 (5 %), respectively ($\chi^2 = 5.32$, $p = 0.0210$). The incidence of hospitalization for decompensation of CHF was 3.2 times higher in the unvaccinated group than in the vaccinated group ($\chi^2 = 14.93$, $p = 0.0001$). Lethality among the unvaccinated was recorded 1.8 times higher than in the vaccinated group ($\chi^2 = 2.166$, $p = 0.1410$). When comparing the rates of primary disability due to CVD, there was a tendency for increased disability in the unvaccinated cohort ($\chi^2 = 0.592$, $p = 0.4420$).

Conclusion. It has been established that vaccination contributes to the reduction of hospitalization for decompensation of CHF, reducing the risk of mortality.

Keywords: COVID-19, vaccination, chronic heart failure

Author contributions. Sharoiko V.A.: collection of material, statistical data processing, concept and design of the study, analysis of the study results; Stoma I.O.: verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kovalev A.A.: statistical data processing; Yarmolenko O.A.: discussion of data, review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without funding.

For citation: Sharoiko VA, Stoma IO, Kovalev AA, Yarmolenko VA. Analysis of the effectiveness of COVID-19 coronavirus vaccination in patients with chronic heart failure at the outpatient stage of treatment. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-15>

Введение

Пандемия COVID-19 стала причиной стремительного роста смертности во всем мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой коморбидной патологией у пациентов с COVID-19 [1]. В многочисленных исследованиях продемонстрирован рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 [2, 3, 4, 5].

Наличие ХСН значимо ухудшает прогноз как в период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции после перенесенного COVID-19 [2, 5]. Затраты на лечение данной категории больных очень велики за счет большого числа повторных госпитализаций, все возрастающей стоимости медикаментозного лечения и высокой вероятности инвалидизации [4].

Особому риску тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода в связи с

COVID-19 подвержены пациенты старше 60 лет, а также люди, имеющие сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, диабет, ожирение, туберкулез. Коронавирусная инфекция в силу специфического патогенетического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) оказывает крайне негативное влияние на клиническое течение и исходы у этой категории пациентов [6].

В основе патогенеза сердечно-сосудистого повреждения при COVID-19 лежат многообразные механизмы действия, в том числе прямое воздействие вируса на эндотелий сосудов и кардиомиоциты, что приводит к повышенной сосудистой проницаемости и ангиоспазму, а также развитию «цитокинового шторма» (рисунок 1). Ведущей причиной поражения ССС является экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в кардиомиоцитах. В результате системного воспалительного ответа и гиперко-

агуляции создаются условия для развития дисфункции эндотелия, нарушения микроциркуляции, нарушений ритма и проводимости сердца, дестабилизации атеросклеротических бляшек, повреждения клеток миокарда, прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности [8].

Вследствие несоответствия возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва коронавирусная инфекция при наличии исходной кардиальной патологии может увеличивать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9].

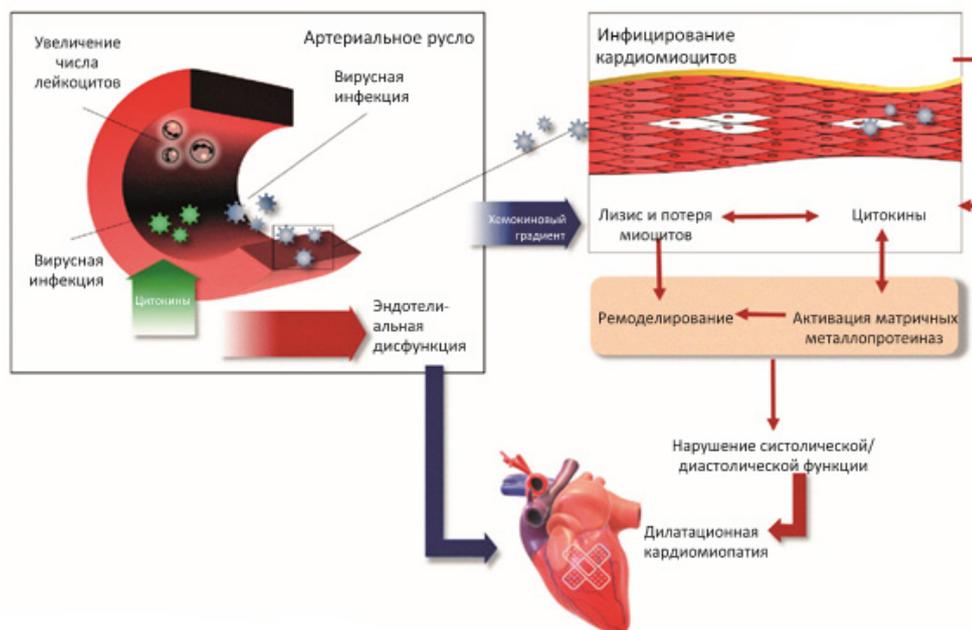


Рисунок 1. Схема инфицирования кардиомиоцитов
Figure 1. Scheme of infection of cardiomyocytes

Сочетание особенностей патогенеза COVID-19 и исходно тяжелого коморбидного статуса пациента с ХСН приводит к высокому риску быстрой декомпенсации сердечной недостаточности. Совокупность знаний о патогенезе ХСН, а также влиянии COVID-19 на течение и прогноз у пациентов с ХСН позволит разработать эффективные способы профилактики и оптимизировать терапию таких пациентов.

На сегодняшний день одним из наиболее целесообразных методов борьбы с COVID-19 считается вакцинация. Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация показана всем людям, не имеющим противопоказаний, ввиду нестойкости приобретенного иммунитета и риска повторного заражения [10]. В настоящее время существует целый ряд консенсусных документов, опубликованных российскими и зарубежными профессиональными медицинскими ассоциациями и сообществами, по вопросам вакцинации пациентов с ССЗ [11, 12]. Учитывая распространенность ССЗ среди пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 и высокую частоту развития осложнений, связанную с патогенетическим действием вируса SARS-CoV-2 на ССС, необходимо правильно оценивать целесообразность

вакцинопрофилактики у пациентов, изначально имеющих заболевания ССС, как единственной в настоящее время превентивной меры, помогающей избежать развития осложнений.

Цель исследования

Проанализировать динамику заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, вакцинированных против вируса SARS-CoV-2, оценить роль вакцинации в предупреждении декомпенсации хронической сердечной недостаточности, снижении летальности, первичного выхода на инвалидность у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными ХСН.

Материалы и методы

В исследование были включены 100 невакцинированных пациентов с ССЗ, осложненными ХСН, и 100 пациентов с ССЗ, осложненными ХСН, которые были вакцинированы двумя компонентами комбинированной векторной вакцины для профилактики инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 – «Гам-КОВИД-Вак» («Спутник V»). Критерием включения пациен-

тов в исследование было наличие ХСН по Фремингемским критериям. Оценка выраженности ХСН проводилась по функциональным классам (NYHA). Всем пациентам проводилась стандартная терапия ХСН, соответствующая клиническим протоколам. Вакцинация осуществлялась в амбулаторно-поликлинических условиях в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая поликлиника № 5 им. С. В. Голуховой» в период относительной компенсации клинической картины ХСН и при отсутствии каких-либо острых респираторных инфекций. За период наблюдения побочных реакций не

выявлено. В исследуемой выборке были сформированы две группы, равновеликие по полу пациентов и продолжительности сердечной недостаточности. Возраст пациентов в 1-й группе: 50–55 лет — 35 человек, 55–60 лет — 30 человек, 60–65 лет — 30, 65–70 лет — 5 человек. Возраст пациентов во 2-й группе: 50–55 лет — 25 человек, 55–60 лет — 37 человек, 60–65 лет — 22, 65–70 лет — 16 человек. Средний возраст участников составил 60 лет (таблица 1). Средняя продолжительность сердечной недостаточности в обеих группах составила 6 лет. Период наблюдения — один год (2021).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n, %)

Table 1. General characteristics of patients (n, %)

Параметры		1-я группа (непривитые пациенты), n = 100	2-я группа (привитые пациенты), n = 100	p
Средний возраст, лет		60	60	1
Пол	муж., n (%)	55 (55,0)	54 (54,0)	0,99
	жен., n (%)	45 (45,0)	46 (46,0)	
Функциональный класс ХСН (NYHA)		2 (1; 3)	2 (1; 3)	1

Участники наблюдались в течение одного года на предмет декомпенсации ХСН, зарегистрированных случаев инфекции COVID-19, летальности, первичного выхода на инвалидность. Наблюдение проводилось начиная с даты второй вакцинации для обеих групп.

Статистическая обработка данных проведена с помощью среды программирования для статистической обработки данных R (version 4.2.1). Количественное соотношение качественных признаков выражали в относительных частотах (%). Проверка распределения количественных признаков на соответствие модели нормального распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для сравнения частот встречаемости значений категориальных признаков применялся критерий согласия χ^2 Пирсона. Для анализа связи категориальных признаков использовался тест χ^2 Пирсона на независимость. Количественная оценка силы связи между качественными признаками выполнялась с использованием коэффициента V Крамера. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Выявлено значимое различие между частотой заболеваемости COVID-19 среди групп невакцинированных и вакцинированных пациентов ($\chi^2 = 5,32$, $p = 0,0210$, $V_{\text{Cramer}} = 0,17$). Частота заболеваемости в группе невакцинированных выше в 3,2 раза. Абсолютное значение риска заболевания COVID-19 в группе вакцини-

рованных и невакцинированных составило 0,05 и 0,16 соответственно. Относительный риск — 3,2 (95 % ДИ: 1,219; 8,401). При сопоставлении показателей ХСН было установлено значимое различие в частотном соотношении количества пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации ХСН, между группами ($\chi^2 = 14,93$, $p = 0,0001$, $V_{\text{Cramer}} = 0,28$). Абсолютное значение риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН в группе вакцинированных и невакцинированных составило 0,11 и 0,35. Значение относительного риска равно 3,182; (95 % ДИ: 1,715; 5,904). Таким образом, частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе невакцинированных в 3,2 раза выше, чем в группе вакцинированных. Необходимо отметить, что в ходе наблюдения зарегистрирована разница в частоте летальных исходов в группах, однако значимой статистической связи выявлено не было ($\chi^2 = 2,166$, $p = 0,1410$, $V_{\text{Cramer}} = 0,10$). Летальность среди невакцинированных в 1,8 раза выше, чем в группе вакцинированных. При сопоставлении показателей первичного выхода на инвалидность по причине ХСН отмечается тенденция к росту инвалидности среди невакцинированной когорты, но значимой статистической связи не выявлено ($\chi^2 = 0,592$, $p = 0,4420$, $V_{\text{Cramer}} = 0,04$) (таблица 2).

Результаты данного исследования свидетельствуют, что вакцинация способствует снижению случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, снижению риска смертности.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости, летальности и инвалидизации в исследуемых группах (n, %)

Table 2. Comparative characteristics of morbidity, mortality and disability rates in the study groups (n, %)

Параметр	1-я группа (непривитые пациенты), n = 100	2-я группа (привитые пациенты), n = 100	p
Случаи заболеваемости COVID-19, n (%)	16 (16,0 %)	5 (5,0 %)	0,0210
Госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, n (%)	35 (35,0 %)	11 (11,0 %)	0,0001
Летальность, n (%)	17 (17,0 %)	9 (9,0 %)	0,1410
Первичный выход на инвалидность по ХСН, n (%)	5 (5,0 %)	2 (2,0 %)	0,4420

Заключение

Исходя из результатов проведенного исследования, можно сделать вывод, что пациенты с ССЗ представляют группу риска, склонную к тяжелому течению коронавирусной инфекции, что обусловлено, в том числе, декомпенсацией ССЗ. Вакцинопрофилактика является эффективным и доступным методом предупреждения COVID-19, что может способствовать предотвращению развития новых осложнений ССЗ. Вакцинопрофилактика COVID-19 эффективно воздействует

на предупреждение прогрессирования ХСН ($p = 0,0001$), тем самым обуславливает снижение летальности среди пациентов с ССЗ. Таким образом, пациенты с ССЗ приоритетно должны получать вакцинацию против COVID-19. Для повышения уровня статистической значимости по показателям снижения летальности и первичного выхода на инвалидность у вакцинированных требуется расширить выборку пациентов для исследования.

Список литературы / References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou Ch., He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 2020 Feb 28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
- Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, et al. Guide to the diagnosis and treatment of diseases circulatory system (CVS) in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
- Сергиенко И.В., Резинкина П.К. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Особенности терапии. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2021;2(43):5-23. DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>
- Sergienko IV, Rezinkina PK. New coronavirus infection COVID-19 and cardiovascular diseases. Features of therapy. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2021;2(43):5-23. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2021.02.0001>
- Ощепкова С.Ю., Зязева И.П., Петухова И.В. Сравнительная характеристика течения сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших covid-19-инфекцию и без неё. *Международный студенческий научный вестник*. 2021(3). Oshchepkova SYu, Zyazeva IP, Petukhova IV. Comparative characteristics of the course of cardiovascular diseases in patients with and without covid-19 infection. *International Student Scientific Bulletin*. 2021 (3). (in Russ.).
- Zhao C, Bai Y, Wang C, Zhong Y, Lu N, Tian L, Cai F, Jin R. Risk factors related to the severity of COVID-19 in Wuhan. *Int J Med Sci*. 2021;18(1):120-127. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.47193>
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, et al. (2020). COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* 75 (23):2950-2973. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Caricchio R, Gallucci M, Dass C, Zhang X, Gallucci S, et al. (2020). Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;80(1):88-95. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7:11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Getting the COVID-19 Vaccine. [Electronic resource].— [date of access 2025 May 5]. Available from : <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/getting-the-covid-19-vaccine>
- Драпкина О.М., Шишкова В.Н., Бернс С.А., Горшков А.Ю., Рыжакова Л.Н., Иванова А.А., Веретенникова А.В. Вакцинация против новой коронавирусной инфекции пациентов сотяженным сердечно-сосудистым и аутоиммунным анамнезом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021;10(4):112-121. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-112-121>
- Drapkina OM, Shishkova VN, Burns SA, Gorshkov AYu, Ryzhakova LN, Ivanova AA, Veretennikova AV. Vaccination against a new coronavirus infection in patients with a burdened cardiovascular and autoimmune history. *Complex problems of*

cardiovascular diseases. 2021;10(4):112-121. (in Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-4-112-121>
12. Clinical Guidance for COVID-19 Vaccination [Electronic resource]. HSE National Immunisation Office Version 50

12/09/2023 [date of access 2025 May 5]. Available from :<https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/covid19vaccineinfo4hps/clinicalguidance.pdf>

Информация об авторах / Information about the authors

Шаройко Виктория Андреевна, главный врач ГУЗ «Гомельская городская клиническая поликлиника № 5 им С. В. Голуховой», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2702-9000>
e-mail: cgpf5@mail.gomel.by

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Ковалев Алексей Алексеевич, старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>
e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Ярмоленко Ольга Альфредовна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9362>
e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Victoria A. Sharoiko, Head Doctor of Gomel City Clinical Polyclinic № 5 named after S.V. Golukhova, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2702-9000>
e-mail: cgpf5@mail.gomel.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>
e-mail: rektor@gsmu.by

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>
e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Volha A. Yarmolenko, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine No. 1 with the Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel state medical University, Gomel, Belarus.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7867-9362>
e-mail: olgayarmolenka@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шаройко Виктория Андреевна
e-mail: cgpf5@mail.gomel.by

Victoria A. Sharoiko
e-mail: cgpf5@mail.gomel.by

Поступила в редакцию / Received 16.10.2023
Поступила после рецензирования / Accepted 30.10.2023
Принята к публикации / Revised 01.12.2023

УДК 616.441-07-084(476)

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-16>



Роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь

Л. И. Данилова¹, В. А. Рожко², И. В. Веялкин², С. Н. Никонович², Т. М. Шаршакова³

¹Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные популяционной статистики и Государственного регистра лиц, пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС и других аварий, о случаях заболеваний тиреоидной патологией, а также амбулаторных карт пациентов. Использованы эпидемиологические, статистические и социологические методы.

Результаты. Было отмечено, что в клинической практике встречаются разные клинико-лабораторные варианты аутоиммунного тиреоидита (АИТ). Субклинический АИТ с сонографическими признаками заболевания, но без диагностических концентраций антител к тиреоидной пероксидазе (АТ/ТПО) и нарушений ее функции регистрируется в 14,1 (6,0–24,4) %. АИТ с диагностическими концентрациями аутоантител к АТ/ТПО, с сохраненной функцией щитовидной железы (ЩЖ) или гипотиреозом имеет место у 22,5 (13,5–34,0) % субъектов когорты. Частота сочетания АИТ с узловыми новообразованиями ЩЖ возрастала к 4-му этапу скрининга и достигла 20,7 (11,2–33,4) %.

Проанализированы причины разных подходов к диагностике и предложены меры по совершенствованию организационных и медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ: выделены группы лиц повышенного риска развития АИТ и первичного гипотиреоза (ПГТ), разработан алгоритм раннего выявления и диспансеризации и т. д.

Заключение. При принятии решения об улучшении качества медицинской помощи населению Республики Беларусь по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ следует учитывать своевременность проведения изучения тиреоидного статуса у населения, соблюдение сроков динамического наблюдения для лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ, особенности клинико-лабораторных вариантов течения АИТ.

Ключевые слова: эпидемиология, аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, организационно-медицинские мероприятия

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Данилова ЛИ, Рожко ВА, Веялкин ИВ, Никонович СН, Шаршакова ТМ. Роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):129–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-16>

The role of medical and organizational measures in improving the quality of early detection and clinical examination of autoimmune thyroiditis among the population of the Republic of Belarus

Larisa I. Danilova¹, Valentin A. Rozhko², Ilya V. Veyalkin², Siarhey N. Nikanovich², Tamara M. Sharshakova³

¹*Institute for Advanced Training and Retraining of Medical Personnel of the Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus*

²*Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus*

³*Gomel State Medical University, Gomel, Belarus*

Abstract

Objective. To evaluate the role of medical and organizational measures in improving the quality of early detection and medical examination of autoimmune thyroiditis in the population of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The data of population statistics and the State register of persons affected by the Chernobyl catastrophe and other accidents on cases of thyroid pathology, as well as outpatient records of patients were analyzed. Epidemiological, statistical and sociological methods were used.

Results. It was noted that different clinical and laboratory variants of autoimmune thyroiditis (AIT) are encountered in clinical practice. Subclinical AIT with sonographic signs of the disease but without diagnostic concentrations of antibodies to thyroid peroxidase (AB/TPO) and disturbances of its function is registered in 14.1 (6.0-24.4) %. AIT with diagnostic concentrations of autoantibodies to AB/TPO, with preserved thyroid function or hypothyroidism occurs in 22.5 (13.5-34.0) % of the cohort subjects. The frequency of combining AIT with nodular neoplasms of the thyroid increased by the 4th stage of screening and reached 20.7 (11.2-33.4) %.

The reasons for different approaches to diagnosis were analyzed and measures to improve organizational and medical measures for early detection and dispensary treatment of patients with AIT were proposed: groups of persons at high risk of AIT and primary hypothyroidism (PHT) were identified, an algorithm for early detection and dispensary treatment was developed, etc.

Conclusion. When making a decision to improve the quality of medical care to the population of the Republic of Belarus on early detection and medical examination of patients with AIT, it is necessary to take into account the timeliness of thyroid status studies in the population, compliance with the terms of dynamic observation for persons at high risk of AIT and PHT development, peculiarities of clinical and laboratory variants of AIT course.

Keywords: *epidemiology, autoimmune thyroiditis, primary hypothyroidism, organizational and medical measures*

Author contributions. All authors have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Danilova LI, Rozhko VA, Veyalkin IV, Nikanovich SN, Sharshakova TM. The role of medical and organizational measures in improving the quality of early detection and clinical examination of autoimmune thyroiditis among the population of the Republic of Belarus. Health and Ecology Issues. 2023;20(4):129–137 DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-16>*

Введение

Сведения о реальной заболеваемости АИТ достаточно скудны и противоречивы. По имеющимся литературным данным, АИТ является причиной развития 70–80 % всех случаев первичного гипотиреоза. Как наиболее распространенное органоспецифическое аутоиммунное заболевание АИТ поражает 2–5 % населения с большой вариабельностью между полами (женщины — 5–15 % и мужчины — 1–5 %) [1–3].

Факторы внешней среды являются пусковым механизмом аутоиммунного процесса у лиц с генетической предрасположенностью к развитию

АИТ [4]. Показано, что в структуре причинно-следственных взаимосвязей развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ доля неблагоприятных внешне-средовых причин занимает порядка 31,8 % [5].

При АИТ вследствие аутоиммунного процесса происходит постепенное снижение функции ЩЖ и развитие гипотиреоза. У женщин с субклиническим гипотиреозом (отношение шансов (ОШ) — 1,44, 95% ДИ = 0,81–2,57, $p = 0,132$) или у женщин с эутироидным статусом (ОШ — 1,53, 95% ДИ = 0,86–2,73, $p = 0,094$) наблюдался незначительный риск выкидыша даже с положительными аутоантителами к ЩЖ [6].

Большое количество проводимых научных исследований в области причинно-следственных механизмов развития АИТ и его прогрессирования (гипотиреоз) не отвечает в полном объеме на многие вопросы иммунопатогенеза и не позволяет в полной мере объективно оценить и выстроить медицинские мероприятия по наблюдению за данным контингентом, а также определить критерии отбора пациентов с повышенным риском осложнений, что требует дополнительных исследований с целью совершенствования организационных и медицинских мероприятий по раннему выявлению заболевания и диспансеризации.

Цель исследования

Оценить роль медицинских и организационных мероприятий в повышении качества раннего выявления и диспансеризации аутоиммунного тиреоидита у населения Республики Беларусь.

Материалы и методы

Дизайн, объем выборки и использованные методы исследования соответствуют целям и задачам в полном объеме.

Исследование проводилось в 5 этапов (анализ первичной заболеваемости АИТ населения Республики Беларусь, оценка эффективности проводимых медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации АИТ, определение клинико-лабораторных характеристик АИТ и развития ПГТ, установление критериев повышенного риска развития ПГТ и выделение групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ, анализ действующих нормативно-правовых актов).

Исходным материалом для данного исследования служили данные «погодных» сводных статистических отчетов учреждений здравоохранения республики о работе лечебно-профилактических учреждений по областям (формы 12, 31, 32), предоставленные ГУ «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения». Были проанализированы данные о случаях заболеваний АИТ за период с 1997 по 2017 г.

Популяционный эпидемиологический анализ заболеваемости проводился с использованием грубых интенсивных и повозрастных показателей (на 100 тыс. населения). Оценка риска — с использованием показателя отношения шансов. Статистическая обработка материала была выполнена стандартными эпидемиологическими методами: с использованием z-критерия, стандартной ошибки среднего (SE) и 95 % до-

верительных интервалов (95 % ДИ), рассчитанных на основе биномиального распределения (95 % ДИ). Динамики заболеваемости характеризовались показателями среднегодового темпа прироста заболеваемости $b \pm SE$ (или удельно APC (95 % ДИ) % в год).

Различия признавались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$. Обработка материала проводилась с использованием MS Excel.

Для определения клинико-лабораторных вариантов АИТ и ПГТ проведено ретроспективное когортное исследование 970 субъектов (лица, состоящие на учете в Госрегистре). Все субъекты исследования находились в возрастном диапазоне 0–18 лет на момент катастрофы на ЧАЭС и прошли углубленное 4-кратное обследование ЩЖ (при каждом визите: УЗИ ЩЖ, определение уровня ТТГ и антител к тиропероксидазе, осмотр эндокринолога) за период 1997–2004 г. в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Результаты и обсуждение

Анализ первичной заболеваемости АИТ населения Республики Беларусь в разрезе регионов показал, что в стране сформировалось два организационно-медицинских подхода, применяемых при ранней диагностике АИТ. Так, если в целом в республике за период исследования первичная заболеваемость выросла в 1,6 раза (1997 г. – $35,1 \pm 0,59$ ‰; 2017 г. – $57,7 \pm 0,78$ ‰), то в регионах рост происходил неравномерно, в основном за счет Брестской, Гродненской, Минской областей и г. Минска. В Витебской и Гомельской областях уровень заболеваемости снизился (в 4,4 и 1,6 раза соответственно). В Могилевском регионе он остался практически на одном уровне [7]. По объединенным выборкам, учитывая схожесть динамики формирования первичной заболеваемости АИТ в регионах, были выстроены линейные тренды, которые подтверждают данную гипотезу (рисунок 1). Первый подход (Гродненская, Брестская, Минская области и г. Минск) характеризовался ростом ($4,7 \pm 1,11$ ‰ в год, или на 9,4 (7,68–11,03) % в год) первичной заболеваемости АИТ с 2008 г. на фоне кратковременного снижения (2005–2008 гг.). Для второго (Витебская, Могилевская и Гомельская области) характерен отрицательный прирост после 2006 г. (на $-3,8 \pm 1,12$ ‰ в год, или на -6,7 (от -9,18 до -4,22) % в год). Уровень заболеваемости (с 2013 г. до конца исследования, т. е. за 4 года) при единой нормативно-правовой базе отличался при разных подходах в 2 раза.

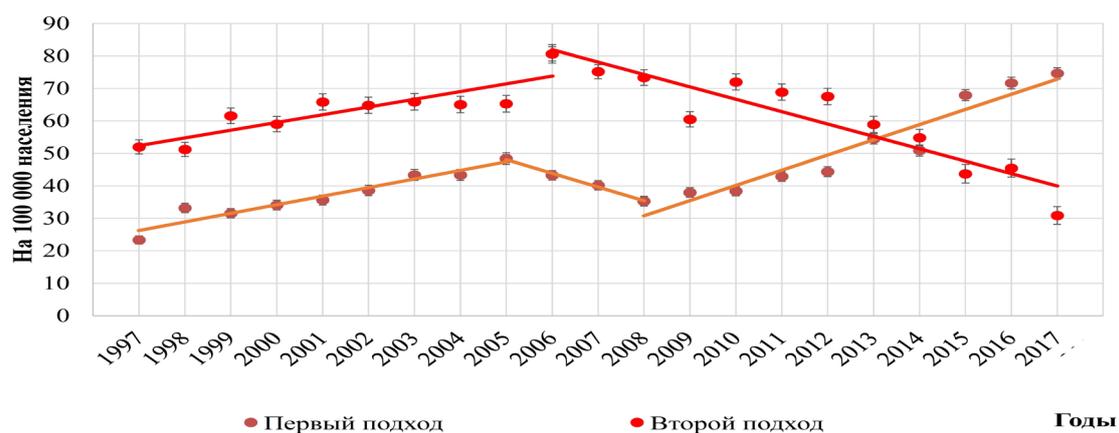


Рисунок 1. Линейные тренды первичной заболеваемости АИТ по объединенным выборкам
Figure 1. Linear trends of the primary incidence of AIT in combined samples

Оценка эффективности проводимых медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ была проведена на основании анализа динамики соотноше-

ния первичной заболеваемости ПГТ к АИТ, для чего уровень первичной заболеваемости АИТ на протяжении всего периода исследования приняли за «1» (рисунок 2).

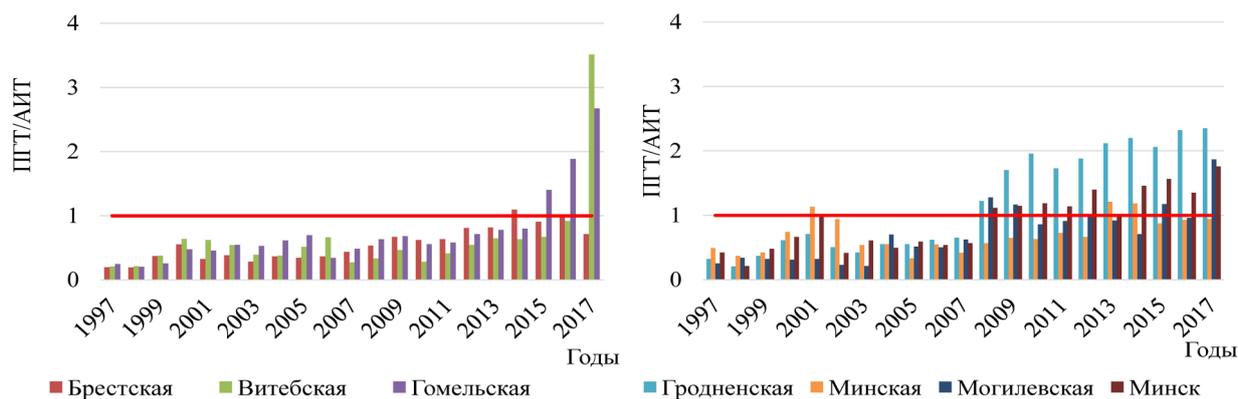


Рисунок 2. Динамика соотношения заболеваемости ПГТ и АИТ в областях
Figure 2. Dynamics of PGT and AIT morbidity ratio in regions

Только в Брестской (с 2014 г.) и Минской (с 2015 г.) областях уровень заболеваемости ПГТ был близок к «1» по отношению к АИТ. На конец исследуемого периода соотношения ПГТ/АИТ в регионах составили: Гомельской области – 2,88; Витебской – 3,37; Могилевской – 1,72; Гродненской – 3,52; в г. Минске – 1,93.

Выраженное снижение первичной заболеваемости АИТ, наряду с выраженным ростом ПГТ, который за 2–3 года превысил более чем в 2 раза заболеваемость АИТ, не может свидетельствовать об эффективности проводимых медицинских и организационных мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ практически во всех регионах Республики Беларусь. Недооценка клинического тече-

ния АИТ может приводить к недоучету первичной заболеваемости.

В проведенном с 1997 по 2004 г. скрининге заболеваний ЩЖ 970 субъектов когорты (средний возраст на начало исследования составил $24,5 \pm 0,12$ года) было выявлено 469 пациентов, у которых установлено 585 заболеваний ЩЖ (таблица 1). Количество впервые выявленных пациентов с патологией ЩЖ было статистически значимо ($p < 0,001$) выше на 1-м визите (185 пациентов, или 39,5 % от общего количества заболевших) по сравнению с последующими (эффект скрининга). На 2, 3, 4-м визитах их доля составляла 21,5, 18,1 и 20,9 % соответственно (различия не были статистически значимы).

Таблица 1. Количество и удельный вес субъектов когорты с различными заболеваниями ЩЖ на этапах скрининга (накопленные случаи, n (%))

Table 1. Number and proportion of cohort subjects with various thyroid diseases at screening stages (cumulative cases, n (%))

Диагнозы (МКБ-10)	Визит			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Первичный гипотиреоз (E03.8)	32 (17,3 %)	53 (18,5 %)	61 (16,4 %)	75 (16,0 %)
+ Нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	1 (0,5 %)	3 (1,1 %)	7 (1,9 %)	9 (1,9 %)
+ Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)	25 (13,5 %)	41 (14,3 %)	57 (15,3 %)	64 (13,6 %)
+ Аутоиммунный тиреоидит (E06.3) + нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	74 (40,0 %)	108 (37,8 %)	128 (34,5 %)	180 (38,4 %)
Тиреотоксикоз (E05.0)	16 (8,7 %)	32 (11,2 %)	52 (14,0 %)	58 (12,4 %)
+ Нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (0,8 %)	2 (0,4 %)
+ Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)	3 (1,6 %)	7 (2,5 %)	14 (3,8 %)	17 (3,6 %)
+ Аутоиммунный тиреоидит (E06.3) + нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	0 (0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	5 (1,1 %)
Аутоиммунный тиреоидит (E06.3)	31 (16,8 %)	36 (12,6 %)	40 (10,8 %)	46 (9,8 %)
+Нетоксический одно-, многоузловой зоб (E04.1-E04.2)	3 (1,6 %)	4 (1,4 %)	7 (1,9 %)	12 (2,6 %)
Итого (накопленные случаи)	185 (100 %)	286 (100 %)	371 (100 %)	469 (100 %)
Здоров	785	684	599	501
Всего	970	970	970	970
Впервые выявленные и % от субъектов когорты	185 (19,1 %)	101 (10,4 %)	85 (8,8 %)	98 (10,1 %)

Как видно из данных таблицы 1, основной удельный вес на конец исследования приходился на пациентов с нетоксическим одно-, многоузловым зобом — 38,4 % (180 случаев), первичным гипотиреозом — 16,0 % (75 случаев), тиреотоксикозом — 12,4 % (58 случаев) и аутоиммунным тиреоидитом — 9,8 % (46 случаев).

Кроме того, 110 пациентов (23,5 %) из общего количества заболевших имели 2 и более диагнозов. Обращало на себя внимание, что наличие диагноза «Аутоиммунный тиреоидит» как самостоятельной нозологической формы и в сочетании с другими заболеваниями ЩЖ было отмечено у 145 пациентов, что составляло почти 30,9 % (АИТ — 46 случаев (9,8 %), АИТ с ПГТ — 64 случая (13,6 %), АИТ с ПГТ и узловым зобом — 1 случай (0,2 %), АИТ с узловым зобом — 12 случаев (2,6 %), АИТ с тиреотоксико-

зом — 17 случаев (3,6 %), АИТ с тиреотоксикозом и узловым зобом — 1,1 %, или 5 случаев).

Следует отметить, что в исследуемой когорте заболеваемость ПГТ сопоставима с заболеваемостью АИТ (149 случаев ПГТ и 145 — АИТ, т. е. практически — 1/1).

Ввиду того, что у многих пациентов на разных этапах скрининга количество диагнозов могло меняться, на данном этапе исследования нами были выделены пациенты с впервые установленным одним или несколькими диагнозами для анализа использования клинико-лабораторных критериев при диагностике.

За весь период наблюдения как самостоятельная нозологическая форма АИТ был установлен в 71 случае, в 12 случаях — АИТ с одно-, многоузловым зобом, ПГТ — 89 случаев, ПГТ с АИТ — 65 случаев, 195 случаев одно-, многоузлового зоба.

Анализ сочетания лабораторно-инструментальных критериев показал зависимость установления диагноза АИТ от одного из двух исследований: УЗИ (снижение эхогенности) или повышения АТ/ТРО. Удельный вес каждого из критериев был практически равновелик (эхогенность снижена — 10 случаев (14,1 (6,0–24,4) %); АТ/ТРО повышен — 16 случаев (22,5 (13,5–34,0) %). В большинстве случаев (43 случая — 60,6 (48,3–72,0) %) имелось сочетание двух критериев (снижение эхогенности и повышение АТ/ТРО). В одном случае (1,4 %) на фоне повышенного уровня АТ/ТРО отмечался повышенный уровень ТТГ, ультрасонографические признаки в норме. Во 2-м случае на фоне сниженной эхогенности ЩЖ и низкого уровня ТТГ повышен АТ/ТРО. Во всех случаях пациентами не было отмечено какой-либо клинической симптоматики, т. е. АИТ проявлялся как субклиническая форма, с сохраненной ее функцией либо транзиторным снижением. Сонографические признаки АИТ были зарегистрированы в 14,1 (6,0–24,4) % случаев. Уровень ТТГ (в 70/71 случаях) находился в пределах нормы (0,3–4,0 мМЕ/л), однако был значимо выше у пациентов с АИТ ($2,4 \pm 0,12$ мМЕ/л), чем у здоровых лиц (АТ/ТРО — норма и эхогенность ЩЖ — норма) — $1,6 \pm 0,02$ мМЕ/л; $p < 0,001$.

Аутоиммунный тиреодит в сочетании с одно-, многоузловым зобом впервые выявлен в 12 случаях. Обращало на себя внимание, что не у всех пациентов данные диагнозы были выставлены изначально. У 5 пациентов (41,7 %) первоначально был установлен диагноз одно-, многоузлового зоба, а на последующих визитах был выявлен еще и АИТ, у 5 пациентов с начальным сочетанием АИТ с узловым зобом и у 2 пациентов с ПГТ присоединился АИТ с одно-, многоузловым зобом. Критерием диагноза узлового зоба было наличие ультрасонографических признаков узлов. При этом в 2 случаях из 5 у пациентов, которым диагноз выставлялся изначально, уровень АТ/ТРО, ТТГ и УЗИ ЩЖ были в норме. В 1 случае отмечалось повышение уровня АТ/ТРО и снижение ТТГ, а в 2 случаях на фоне узлов имелись ультрасонографические признаки АИТ. Из 5 пациентов с диагнозом одно-, многоузлового зоба (изначально) дополнительно диагноз АИТ был выставлен на основании высокого уровня АТ/ТРО (1 случай) и в 4 случаях — на основании ультрасонографических признаков АИТ (снижена эхогенность ЩЖ). Диагноз ПГТ (2 случая) изменился на АИТ с одно-, многоузловым зобом, когда ТТГ стал в пределах нормы, а на УЗИ произошли изменения (снижение эхогенности ЩЖ — 1 случай) и в 1 случае повысился уровень АТ/ТРО. Кроме того, прослеживалась тенденция

увеличения количества узловых патологий с возрастом, если на первом визите доля пациентов с АИТ с одно-, многоузловым зобом было 8,8 (1,2–23,7) % от общего количества пациентов (АИТ — 31 случай и АИТ с одно-, многоузловым зобом — 3 случая), то к окончанию периода наблюдения удельный вес их вырос до 20,7 (11,2–33,4) %.

С 21 июня 2021 г. начало действовать постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 21.06.2021 г. № 85 «Об утверждении клинических протоколов», включающее клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями щитовидной железы (взрослое население)», в котором диагноз АИТ выделен в самостоятельную форму и определены диагностические критерии: тиреоидная дисфункция; повышенный уровень антитиреоидных антител, в первую очередь АТ/ТРО; ультразвуковые признаки тиреоидита: диффузное или диффузно-очаговое снижение эхогенности. Клинический диагноз устанавливается при наличии не менее двух из вышеперечисленных диагностических критериев. В то же время в вышеуказанном документе не обозначены сроки и объемы диспансеризации, которые для АИТ не прописаны и в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.08.2023 г. № 125 «О порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения» (вступит в действие с 1 января 2024 г.), т. е. АИТ не входит в перечень заболеваний, подлежащих медицинскому наблюдению, и отсутствует изучение тиреоидного статуса в схеме проведения диспансеризации. Не прописан четкий алгоритм раннего выявления АИТ действующим в настоящее время постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2022 г. № 83 «О порядке проведения диспансеризации взрослого и детского населения» [7].

Ретроспективный анализ 110 медицинских карт амбулаторного пациента (форма 025/у-07) с диагнозом «Первичный гипотиреоз (E03.8)» в У «Гомельский областной эндокринологический диспансер» показал отсутствие пациентов с диагнозом АИТ даже при наличии патогномной картины УЗИ и высокого уровня титра АТ/ТРО, что свидетельствует о недоучете заболеваемости.

Для определения групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ был проведен анализ показателей отношения шансов заболеть в старшей возрастной группе (рисунок 3) по сравнению с предыдущей на момент заболевания (верификации диагноза).

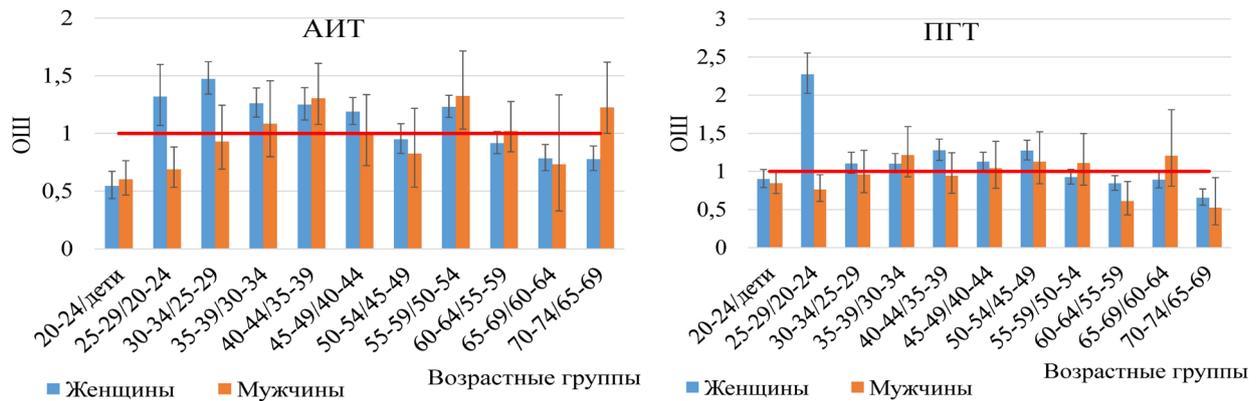


Рисунок 3. Отношения шансов заболеть АИТ и ПГТ в старшей возрастной группе по сравнению с предыдущей на момент заболевания

Figure 3. Odds ratios of getting AIT and PHT in the older age group compared to the previous age group at the time of the disease

Высокий риск развития АИТ с увеличением возраста отмечался у лиц женского пола возрастных групп: 25–29 лет (1,31 раза), 30–34 года (1,47 раза), а высокий риск ПГТ — в возрастной группе 25–29 лет (2,27 раза).

В результате нами установлено, что женщины в возрасте 25–34 года являются группой повышенного риска развития АИТ с вероятным развитием ПГТ. Вероятность развития ПГТ у лиц женского пола в возрастной группе 25–29 лет при длительности протекания АИТ 5 и более лет возрастает более чем в 20 раз (ОШ — 20,43 (18,90–22,08)).

В целях совершенствования качества медицинской помощи населению Республики Беларусь по выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ в действующие нормативно-правовые акты, регламентирующие единые общереспубликанские подходы по выявлению и диспансеризации (взрослое население), требуется внести дополнения в проведение изучения тиреоидного статуса у населения, сроков динамического наблюдения для лиц повышенного риска развития АИТ и первичного гипотиреоза.

Внедрение алгоритма организационно-медицинских мероприятий по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ (рисунок 4) в рамках ежегодного скрининга женщин 25–34 лет позволит совершенствовать вопросы раннего выявления АИТ с целью профилактики развития ПГТ.

Среди пациентов, позитивных по тиреоидным антителам, только АТ/ТПО определяются в 64 % случаев, а АТ-ТГ — в 1 % [8]. Появление АТ-ТГ может отражать первичный (врожденный) иммунный ответ, в то время как появление АТ/ТПО — это отражение вторичного (приобретенного) иммунного ответа, своего рода эскалация иммунного ответа [9–13]. В связи с этим считаем нецелесообразным использование антител к ТГ при медицинском наблюдении, что отражено в алгоритме медицинского наблюдения за лицами женского пола в возрасте 25–34 года.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что при принятии решения об улучшении качества медицинской помощи населению Республики Беларусь по раннему выявлению и диспансеризации пациентов с АИТ приказами главных управлений здравоохранения, территориальных организаций здравоохранения, следует учитывать не только преемственность педиатрической и терапевтической служб, компетентность врачей-терапевтов, но и своевременность проведения изучения тиреоидного статуса у населения, сроков динамического наблюдения для лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ, особенности клинико-лабораторных вариантов течения АИТ, внедрения разработанного алгоритма выявления и диспансеризации групп лиц повышенного риска развития АИТ с вероятным развитием ПГТ, особенности клинико-лабораторных вариантов АИТ.



Рисунок 4. Алгоритм раннего выявления и диспансеризации групп лиц повышенного риска развития АИТ и ПГТ
 Figure 4. Algorithm of early detection and medical examination of groups of persons at high risk of AIT and PHT development

Список литературы / References

1. Franco JS, Amaya-Amaya J, Anaya JM. Thyroid disease and autoimmune diseases. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 30. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459466>
2. Allelein S, Feldkamp J, Schott M. Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen [Autoimmune diseases of the thyroid gland]. *Internist (Berl)*. 2017 Jan;58(1):47-58. (German.) DOI: <https://doi.org/10.1007/s00108-016-0171-2>
3. Simmonds MJ, Gough SC. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol*. 2004 Apr;136(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
4. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016 Jun;31(2):213-222. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
5. Kassim IA, Moloney G, Busili A, Nur AY, Paron P, Jooste P, et al. Iodine intake in Somalia is excessive and associated with the source of household drinking water. *J Nutr*. 2014 Mar;144(3):375-381. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.113.176693>
6. Gameil MA, Marzouk RE, Elsebaie AH, Arafat AAE, El-Ghany MIA. Influence of thyroid autoimmunity at various clinical stages of hypothyroidism on the risk of miscarriage before 20 weeks of gestation. *Hormones (Athens)*. 2023 Dec;22(4):587-593. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-023-00474-2>
7. Рожко В.А., Веялкин И.В., Никонович С.Н., Шаршакова Т.М. Аутоиммунный тиреодит: организационно-медицинские мероприятия по раннему выявлению в Республике Беларусь. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(4):153-161. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-20>
8. Rozhko VA, Veyalkin IV, Nikanovich SN, Sharshakova TM. Autoimmune thyroiditis: organizational and medical measures for early detection in the Republic of Belarus. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(4):153-161. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-4-20>
9. Jiang HY, Li HS, Carayanniotis K, Carayanniotis G. Variable influences of iodine on the T-cell recognition of a single thyroglobulin epitope. *Immunology*. 2007 Jul;121(3):370-376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02584.x>
10. Davis S, Kopecky KJ, Hamilton TE, Onstad L; Hanford Thyroid Disease Study Team. Thyroid neoplasia, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism in persons exposed to iodine 131 from the hanford nuclear site. *JAMA*. 2004 Dec 1;292(21):2600-2613. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.292.21.2600>
11. Volpé R. A perspective on human autoimmune thyroid disease: is there an abnormality of the target cell which predisposes to the disorder? *Autoimmunity*. 1992;13(1):3-9. DOI: <https://doi.org/10.3109/08916939209014629>
12. Volpé R. Autoimmunity causing thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1991 Sep;20(3):565-587.
13. Volpé R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 1994 Fall;4(3):373-377. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.373>

13. Sanders J, Jeffreys J, Depraetere H, Richards T, Evans M, Kiddie A, Brereton K, Groenen M, Oda Y, Furmaniak J, Rees Smith B. Thyroid-stimulating monoclonal antibodies. *Thyroid*.

2002 Dec;12(12):1043-1050.

DOI: <https://doi.org/10.1089/105072502321085135>

Информация об авторах / Information about the author

Данилова Лариса Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-8843>

e-mail: Larisa.dan@gmail.com

Рожко Валентин Александрович, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4783-6166>

e-mail: vrozhko@mail.ru

Веялкин Илья Владимирович, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

e-mail: veyalkin@mail.ru

Никонович Сергей Николаевич, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-537X>

e-mail: snikonovich@gmail.com

Шаршакова Тамара Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Larisa I. Danilova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Institute for Advanced Training and Retraining of Medical Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0560-8843>

e-mail: Larisa.dan@gmail.com

Valentin A. Rozhko, Researcher at the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4783-6166>

e-mail: vrozhko@mail.ru

Ilya V. Veyalkin, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9935-691X>

e-mail: veyalkin@mail.ru

Siarhey N. Nikanovich, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology, Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1617-537X>

e-mail: snikonovich@gmail.com

Tamara M. Sharshakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Health Care with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Рожко Валентин Александрович

e-mail: vrozhko@mail.ru

Valentin A. Rozhko

e-mail: vrozhko@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 17.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 21.11.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023



Особенности профессиональных ценностных ориентаций студентов медицинского университета

Н. В. Гапанович-Кайдалов, Т. М. Шаршакова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности профессиональных ценностных ориентаций студентов медицинского университета.

Материалы и методы. Использовались методы теоретического анализа философской, психолого-педагогической литературы по проблеме исследования; опросник Г. Е. Леевика «Ценностные ориентации личности – 8» (ЦОЛ-8); методы статистического анализа эмпирических данных (обобщение и группировка данных, метод ранговой корреляции Спирмена).

Результаты. Проведенное исследование позволило определить теоретические основы для формирования у студентов медицинского университета профессиональных ценностных ориентаций. Анализ профессиональных ценностных ориентаций студентов младших курсов медицинского университета показал, что для участников исследования характерны, прежде всего, такие ценностные ориентации, как труд и материальные ценности, стремление быть материально обеспеченным, хорошим специалистом, иметь богатый профессиональный опыт, самосовершенствоваться в профессии. При этом имеет место недооценка значимости нравственных и моральных качеств эффективной профессиональной коммуникации врача.

Заключение. Для обеспечения высокого качества профессионального медицинского образования важно формировать у студентов ценностные ориентации и профессионально важные качества, которые необходимы для успешной профессиональной деятельности и эффективной коммуникации с пациентами, их родственниками, коллегами, администрацией медицинского учреждения.

Ключевые слова: *жизненные ценности, ценностные ориентации, профессия, профессиональная деятельность, профессиональные ценностные ориентации*

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: *Гапанович-Кайдалов НВ, Шаршакова ТМ. Особенности профессиональных ценностных ориентаций студентов медицинского университета. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):138–143. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-17>*

Features of medical university students' professional value orientations

Nikolai V. Gapanovich-Kaidalov, Tamara M. Sharshakova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To identify the features of medical university students' professional value orientations.

Material and methods. Methods of theoretical analysis of philosophical, psychological and pedagogical literature on the research problem were used; G. E. Leevik's questionnaire "Value orientations of personality - 8" (VOP-8); methods of statistical analysis of empirical data (generalization and grouping of data, Spearman's rank correlation method).

Results. The analysis of professional value orientations of junior medical university students showed that the participants of the study are characterized, first of all, by such value orientations as labor and material values, the desire to be financially secure, a good specialist, to have a vast professional experience, to improve themselves in the profession. At the same time, there is an underestimation of the importance of moral and moral qualities of effective professional communication of a doctor.

Conclusion. To ensure high quality of professional medical education it is important to form in students value orientations and professionally important qualities, which are necessary for successful professional activity and effective communication with patients, their relatives, colleagues and administration of medical institution.

Keywords: *life values, value orientations, profession, professional activity, professional value orientations*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Gapanovich-Kaidalov NV, Sharshakova TM. Features of medical university students' professional value orientations. Health and Ecology Issues. 2023;20(4):138–143. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-17>*

Введение

В Республике Беларусь важнейшим приоритетом развития и совершенствования системы здравоохранения является соблюдение морально-этических норм поведения медицинских, фармацевтических работников, в том числе во взаимоотношениях с пациентами, их родственниками, коллегами, администрацией медицинского учреждения. При этом основными принципами профессиональной деятельности медицинских, фармацевтических работников являются гуманизм, милосердие, сдержанность, профессионализм, конфиденциальность, толерантность [1]. Нужно отметить, что в настоящее время предъявляются особые требования как к профессиональной деятельности врача, так и к системе медицинского образования. Соблюдение правил медицинской этики и деонтологии в процессе трудовой деятельности предполагает наличие у студентов медицинского университета уже сформированной системы ценностных ориентаций.

Ценности — это результат осмысления исторического опыта, обобщенные представления людей о жизненных приоритетах, целях и нормах поведения, которые выступают основой для принятия решений в профессиональной деятельности или быту.

Ценностные ориентации студентов имеют непосредственное отношение не только к профессиональному самоопределению, но и выступают важнейшим фактором освоения профессии и успешности последующей профессиональной деятельности [2, 3, 4, 5, 6].

Профессиональные ценностные ориентации студентов медицинского университета ориентируют их на исполнение своих профессиональных обязанностей. И. О. Комолкина, Н. И. Чернецкая указывают, что главными ценностями врачей являются гуманизм и альтруизм, характеризующие отношение к пациентам и готовность человека пожертвовать своими интересами ради блага других людей [7]. Т. А. Смахина и А. С. Кубекова в своем исследовании установили, что для студентов медицинского университета основными жизненными ценностями являются «счастливая семейная жизнь», «здоровье», «наличие хороших и верных друзей», «уверенность в себе» [8].

Т. А. Савостюк акцентирует внимание на значимости биоэтических установок как нравственных ценностей (милосердие, сострадание, сохранение прав и свобод человека и др.) и витальных ценностей (жизнь, здоровье и др.) [9]. А. Н. Кобзарь и Н. Л. Подвойская утверждают, что будущие врачи отмечают необходимость наличия гуманистических ценностей в своей профессиональной деятельности (86,8 %) [10].

Профессиональное самоопределение в современных условиях большого разнообразия доступной информации представляет для молодежи достаточно трудную задачу. Кроме того, очень динамичные изменения в составе профессий и содержании профессиональной деятельности специалистов могут привести к неадекватной оценке своих личностных качеств, возникновению ложных или искаженных представлений о выбранной профессии. Динамичность социальной среды и общественных условий обуславливают многовариантность отношений молодежи к обществом и пересмотр жизненных ценностей. В студенческом возрасте, с одной стороны, происходит жизненное самоопределение личности, с другой — ощущается недостаток жизненного опыта, несформированность жизненных и профессиональных ценностей.

Таким образом, можно говорить о недостаточной сформированности профессиональных ценностных ориентаций студентов, в связи с чем возникает необходимость в целенаправленной адаптации молодых людей, способствующей изменению и уточнению жизненных позиций и ценностей.

Цель исследования

Выявить особенности профессиональных ценностных ориентаций студентов медицинского университета.

Материалы и методы

В нашем исследовании мы рассматриваем профессиональные ценностные ориентации личности как интегральное личностное образование, систему взглядов и представлений о профессии, образ своей профессиональной деятельности и себя в профессии.

Для изучения ценностных ориентаций были использованы следующие методы:

— теоретический анализ литературы по проблеме исследования;

— социологические методы, позволяющие провести анализ ценностных ориентаций студентов медицинского университета в современных условиях;

— методы статистического анализа для обобщения, систематизации, наглядного представления эмпирических данных (метод ранговой корреляции Спирмена).

Для изучения ценностных ориентаций студентов мы использовали опросник Г. Е. Леевика «Ценностные ориентации личности – 8» (ЦОЛ-8). Оценка ценностей проводилась по 7-балльной шкале: 1 — совершенно не важно, есть у меня это качество или нет; 2 — скорее не важно, чем важно; 3 — не очень важно; 4 — важно в средней степени; 5 — скорее важно, чем неважно; 6 — очень важно; 7 — обладать этим качеством для меня самое главное в жизни [2].

Г. Е. Леевик среди ценностных ориентаций личности выделяет цели жизни и ценностные ориентации — средства достижения целей жизни. Первая группа включает ценностные ориентации на труд, общение, познание, общественно-политическую деятельность, материальные ценности. Вторая группа — ценностные ориентации на развитие нравственных, деловых, волевых, моральных качеств.

Согласно Г. Е. Леевику, цели жизни включают в себя ценностные ориентации:

— на труд: приобретение профессионального опыта, знание своей специальности, получение удовлетворения от самого процесса труда, осознание его общественной ценности, добросовестное отношение к делу;

— на общение: удовлетворение потребности в общении, наличие коммуникативных качеств — жизнерадостность, чувство юмора и др., приоритет хороших отношений с товарищами по работе и друзьями;

— на познание: стремление к самосовершенствованию, расширению своего кругозора, образованию, повышению культурного и интеллектуального уровня;

— на общественно-политическую деятельность: пропаганда идей и знаний, общественная работа у себя в коллективе и по месту жительства, работа в выборных общественных органах;

— на материальные ценности: высокая заработная плата, благоустроенная квартира и личная автомашина, возможность одеваться по моде [2].

Исследование проводилось в три этапа:

1) рассматривались жизненные ценности студентов медицинского университета, а также

их ценностные ориентации, связанные с жизненными целями;

2) проанализированы жизненные ценности и ценностные ориентации студентов, связанные со средствами достижения целей;

3) проведен статистический анализ средств достижения жизненных целей, которые выбирают студенты с различными ценностными ориентациями.

Выборку исследования составили студенты младших курсов Гомельского государственного медицинского университета. Всего было опрошено 120 человек, из них юношей было 34, девушек — 86. Средний возраст составил 19,8 года.

Результаты и обсуждение

Анализ жизненных ценностей позволил сформировать список наиболее значимых из них для студентов медицинского университета (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по убыванию значимости):

- 1) быть материально обеспеченным — 6,11;
- 2) быть хорошим специалистом, до тонкостей знающим свое дело, — 6,11;
- 3) приобрести богатый профессиональный опыт — 6,08;
- 4) стремиться к самосовершенствованию — 6,02;
- 5) быть зрелым, мудрым в суждениях, опираться на здравый смысл — 5,97;
- 6) получать высокую заработную плату — 5,93;
- 7) уметь устанавливать хорошие отношения с нужными людьми — 5,91;
- 8) быть ответственным за порученное дело — 5,9.

Если проанализировать, какие жизненные ценности по мнению студентов наименее важные, то получим следующие данные (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по возрастанию значимости):

- 1) работать в дружине, по охране порядка и т. п. — 3,31;
- 2) одеваться по моде — 3,69;
- 3) заниматься общественной работой или работать в выборных органах — 3,88.

При изучении ценностных ориентаций — жизненных целей — нами были получены следующие данные (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по убыванию значимости):

- 1) труд — 5,38;
- 2) материальные ценности — 5,3;
- 3) познание — 4,78;
- 4) общение — 4,75;
- 5) общественно-политическая деятельность — 3,33.

Следовательно, для участников исследования основными приоритетами являются труд и мате-

риальные ценности. Ценность общественно-политической деятельности для студентов является достаточно низкой. Необходимо отметить, что, очевидно, имеет место недооценка студентами важности эффективной профессиональной коммуникации с коллегами и пациентами, благоприятного морально-психологического климата в коллективе.

Анализ ценностей — средств достижения целей жизни — позволил сформировать список наиболее значимых из них для студентов медицинского университета (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по убыванию значимости):

- 1) быть уверенным в себе и своих силах — 6,19;
- 2) иметь чувство собственного достоинства — 6,12;
- 3) уметь владеть собой в трудных жизненных ситуациях — 6,12;
- 4) уметь быстро оценить и предвидеть возможные варианты хода событий — 5,83;
- 5) быть настойчивым и упорным в преодолении трудностей и достижении цели — 5,82;
- 6) быть искренним в отношениях с людьми — 5,81;
- 7) быть инициативным, самостоятельным в решении задач — 5,8;
- 8) уметь быстро решать производственные и житейские вопросы — 5,78.

Если проанализировать, какие наименее важные по мнению студентов средства достиже-

ния целей жизни, то получим следующие данные (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по возрастанию значимости):

- 1) быть скромным — 3,96;
- 2) иметь педагогические способности — 4,49;
- 3) быть бескорыстным — 5,02.

При изучении ценностных ориентаций — средств достижения жизненных целей — нами были получены следующие данные (максимальная оценка — 7 баллов, ранжированы по убыванию значимости):

- 1) деловые качества — 5,39;
- 2) волевые качества — 4,93;
- 3) нравственные качества — 4,51;
- 4) моральные качества — 4,3;

Таким образом, по мнению студентов достичь жизненных и профессиональных целей можно, прежде всего, за счет деловых и волевых качеств (уверенности в себе, настойчивости, умения владеть собой и др.). Как отметили участники исследования, в меньшей степени нужны скромность, бескорыстие и педагогические способности. Студенты не рассматривают моральные качества как наиболее важные для жизни и профессиональной деятельности.

С помощью метода ранговой корреляции Спирмена мы выявили взаимосвязь между ценностными ориентациями — жизненными целями и ценностными ориентациями — средствами достижения жизненных целей (таблица 1).

Таблица 1. Статистический анализ взаимосвязи между ценностными ориентациями — жизненными целями и ценностными ориентациями — средствами достижения жизненных целей студентов медицинского университета (методика ЦОЛ-8 Г. Е. Леевика; $n = 120$)

Table 1. Statistical analysis of the relationship between value orientations – life goals and value orientations – means of achieving the life goals of medical university students (The Questionnaire VOP-8 by G. E. Leevik; $n=120$)

Ценностные ориентации – жизненные цели	Ценностные ориентации — средства достижения жизненных целей			
	деловые качества	волевые качества	нравственные качества	моральные качества
Труд	0,719**	0,614**	0,455**	0,59**
Материальные ценности	0,306**	0,372**	0,17	0,256**
Общение	0,601**	0,546**	0,678**	0,613**
Познание	0,657**	0,621**	0,45**	0,572**
Общественно-политическая деятельность	0,427**	0,135	0,279**	0,46**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Было установлено, что труд как жизненная цель ассоциируется у студентов прежде всего с деловыми ($r = 0,719$; $p < 0,01$) и волевыми каче-

ствами ($r = 0,614$; $p < 0,01$). Аналогичное утверждение справедливо для таких ценностных ориентаций, как материальные ценности и познание.

Стремление к материальному благополучию в первую очередь коррелирует с волевыми качествами ($r = 0,372$; $p < 0,01$), а также с деловыми качествами ($r = 0,306$; $p < 0,01$). Процесс познания, по мнению опрошенных студентов, также требует деловых ($r = 0,657$; $p < 0,01$) и волевых ($r = 0,621$; $p < 0,01$) качеств. Очевидно, что все перечисленные ценностные ориентации можно интерпретировать как профессиональные. И студенты в меньшей степени склонны связывать свою успешность в будущей работе с нравственными и моральными качествами. Отметим, что ценностная ориентация — общение как цель жизни — обнаруживает сильную корреляцию с деловыми ($r = 0,601$; $p < 0,01$), волевыми ($r = 0,546$; $p < 0,01$), нравственными ($r = 0,678$; $p < 0,01$) и моральными ($r = 0,613$; $p < 0,01$) качествами личности. Общественно-политическая деятельность как жизненная ценностная ориентация связывается испытуемыми с наличием прежде всего моральных ($r = 0,46$; $p < 0,01$) и деловых ($r = 0,427$; $p < 0,01$) качеств.

Мы также сравнили профессиональные ценностные ориентации юношей и девушек, принявших участие в исследовании. Однако статистически значимых различий между мужской и женской частями выборки выявить не удалось. Это подтверждается также и в исследовании В. Ф. Глухой, которая отмечает, что в процессе социализации юноши и девушки приобретают смешанные андрогинные черты, сочетающие как традиционно мужские, так и традиционно женские качества [11].

Заключение

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы и обобщения:

— профессиональные ценностные ориентации личности представляют собой обобщенное отношение специалиста к своей профессиональной деятельности;

— профессиональные ценностные ориентации играют важную роль не только в ходе профессионального становления, усиливая профессиональную направленность личности, но и в процессе профессиональной деятельности, определяя характер отношений с окружающими людьми и качество исполнения должностных обязанностей;

— профессиональные ценностные ориентации можно рассматривать, с одной стороны, как жизненные ориентиры — цели деятельности, профессиональные намерения и карьерные устремления; с другой стороны, как профессионально важные деловые, волевые, нравственные или моральные качества;

— студенты медицинского университета ориентируются прежде всего на труд и материальные ценности, стремясь быть материально обеспеченными, хорошими специалистами, иметь богатый профессиональный опыт, самосовершенствоваться в профессии;

— в меньшей степени привлекает студентов младших курсов участие в общественно-политической деятельности (работать в дружине, по охране порядка, работать в выборных органах и др.);

— участники исследования в целом недооценивают важность нравственных и моральных качеств в работе врача, не понимают их значимость для эффективной профессиональной коммуникации с коллегами и пациентами, благоприятного морально-психологического климата в коллективе.

Таким образом, важнейшей задачей медицинского образования представляется формирование у студентов медицинского университета, начиная с младших курсов, ценностных ориентаций и профессионально важных качеств, которые необходимы для успешной профессиональной деятельности и эффективной коммуникации с пациентами, их родственниками, коллегами, администрацией медицинского учреждения.

Список литературы / References

1. О Правилах медицинской этики и деонтологии. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 7 августа 2018 г. № 64. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь, 16.10.2018, 8/33531.
On the Rules of medical ethics and deontology. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 64 dated August 7, 2018. National Legal Internet Portal of the Republic of Belarus, 16.10.2018, 8/33531. (in Russ.).
2. Леевик Г.Е. Руководство по методике изучения ценностных ориентаций личности. Ленинград: Ленингр. Дом науч.-техн. пропаганды; 1990. 28с.
Leevik GE. A guide to the methodology of studying the value orientations of the individual. Leningrad: Leningr. House of Science and Technology propaganda; 1990. 28c. (in Russ.).
3. Ядов В.А. Саморегуляция и прогнозирование социального поведения личности: Диспозиционная концепция. Москва: ЦСПИМ; 2013. 376с.
Yadov VA. Self-regulation and forecasting of a person's social behavior: A dispositional concept. Moscow: TSPiM; 2013. 376c. (in Russ.).
4. Никифоров А.Ю. Жизненные ценности современного студента. Вестник Башкирского университета. 2018;23(4):1301-1305.
Nikiforov AYU. The life values of a modern student. *Bulletin of Bashkir University*. 2018;23(4):1301-1305. (in Russ.).
5. Нукештаева К.Е., Кубекова А.С. Современные ценностные ориентации студентов-медиков. Медицина и экология. 2019;(2):12-18.
Nukeshtaeva KE, Kubekova AS. Modern value orientations of medical students. *Medicine and ecology*. 2019;(2):12-18. (in Russ.).
6. Корниенко С.Г. Личностно-ориентированный подход в педагогике. Среднее профессиональное образование. 2000;(10):28-58.

Kornienko SG. Personality-oriented approach in pedagogy. *Secondary vocational education*. 2000;(10):28-58. (in Russ.).

7. Комолкина И.О. Профессиональные ценностные ориентации студентов и особенности их становления в процессе обучения в медицинском колледже. *Российский психологический журнал*. 2017;(2):105-117.

Komolkina IO. Professional value orientations of students and features of their formation in the process of studying at a medical college. *Russian Psychological Journal*. 2017;(2):105-117. (in Russ.).

8. Смахтина Т.А., Кубекова А.С. Жизненные ценности у студентов медицинского вуза. *Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования*. Москва, 2021;(10 (1A)): 99-104.

Smakhtina TA, Kubeikova AS. Life values of medical students. *Psychology. Historical-critical Reviews and Current Researches*. 2021;(10 (1A)): 99-104. (in Russ.).

9. Совостюк Т.А. Формирование биоэтических ценностных ориентаций студентов медицинского вуза

в педагогической теории и практике. *Высшая школа*. 2021;(5):35-39.

Sovostyuk TA. Formation of bioethical value orientations of medical university students in pedagogical theory and practice. *Higher school*. 2021;(5):35-39. (in Russ.).

10. Кобзарь А.Н., Подвойская Н.Л. Анализ мотивации и ценностных ориентаций будущих специалистов в процессе изучения непрофильных дисциплин в вузе. *Преподаватель XXI века*. 2021;(1, Ч. 1):67-83.

Kobzar AN, Podvoyskaya NL. Analysis of Motivation and Value Orientations of Future Specialists in the Process of Studying Non-profile Disciplines at the University. *Prepodavatel XXI vek*. 2021;(1, Part 1):67-83. (in Russ.).

11. Глухова В.Ф. Гендерные различия в ценностных ориентациях молодежи. *Омский научный вестник*. 2006;36(3):56-59.

Glukhova VF. Gender differences in the value orientations of youth. *Omsk Scientific Bulletin*. 2006;(36 (3)):56-59. (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Гапанович-Кайдалов Николай Владимирович, к. психол. н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-0855>
e-mail: nickolaygap@yandex.ru

Шаршакова Тамара Михайловна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Nikolai V. Gapanovich-Kaidalov, Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5994-0855>
e-mail: nickolaygap@yandex.ru

Tamara M. Sharshakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5580-5939>
e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гапанович-Кайдалов Николай Владимирович
e-mail: nickolaygap@yandex.ru

Nikolai V. Gapanovich-Kaidalov
e-mail: nickolaygap@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.10.2023

Принята к публикации / Revised 04.12.2023

УДК 616.98:579.842.23]-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-18>

Иерсиниоз, протекающий по типу лихорадки неясного генеза

Н. Г. Кадочкина¹, А. П. Саливончик¹, В. М. Мицура^{1,2}, А. В. Проневич²

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

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье представлен клинический случай иерсиниоза, протекающего по типу лихорадки неясного генеза. Для ранней диагностики иерсиниоза, его адекватной терапии и предупреждения осложнений необходимо учитывать динамику клинических проявлений и своевременно проводить специфическую диагностику заболевания. Поздняя диагностика может быть связана в том числе с отсутствием настороженности врачей в отношении этой инфекции.

Ключевые слова: лихорадка неясного генеза, иерсиниоз, артропатия, анемия хронического заболевания

Вклад авторов. Кадочкина Н.Г., Саливончик А.П., Мицура В.М., Проневич А.В.: концепция и постановка предварительного диагноза, сбор материала по клиническому случаю, редактирование, обсуждение симптомов и проявлений болезни, описание самого клинического случая, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Кадочкина НГ, Саливончик АП, Мицура ВМ, Проневич АВ. Иерсиниоз, протекающий по типу лихорадки неясного генеза. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):144–148. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-18>

Yersiniosis with fever of unclear genesis

Natalia G. Kadochkina¹, Andrei P. Salivontchik¹, Victor M. Mitsura^{1,2},
Anna V. Pronevich²

¹Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The article presents a clinical case of yersiniosis with fever of unclear genesis. For early diagnosis of yersiniosis, its adequate therapy and prevention of complications, it is necessary to take into account the dynamics of clinical manifestations and timely conduct specific diagnosis of the disease. Late diagnosis may be associated with the lack of vigilance of doctors with regard to this infection.

Keyword: fever of unknown origin, yersiniosis, arthropathy, anemia of chronic disease

Author contributions. N.G. Kadochkina, A.P. Salivontchik, V.M. Mitsura, A.V. Pronevich: research concept and preliminary diagnosis, collecting material of a clinical case, editing, discussion of the symptoms and manifestations of the disease, description of the clinical case itself, reviewing publications on the topic of the article, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. Study was conducted without sponsorship.

For citation: Kadochkina NG, Salivontchik AP, Mitsura VM, Pronevich AV. Yersiniosis with fever of unclear genesis. Health and Ecology Issues. 2023;20(4):144–148. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-18>

Введение

Иерсиниозы — это группа зоонозных бактериальных инфекционных болезней, вызываемых микроорганизмами рода *Yersinia*. Характеризу-

ются фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, полиморфизмом клинических проявлений в виде поражения желудочно-кишечного тракта, суставов, экзантемами, интоксикацией,

лихорадкой, склонностью к рецидивам, обострениям и хронизации¹.

В настоящее время предполагается, что иерсиниоз затрагивает от 0,6 до 2,9 % населения [1, 2]. Однако уровень инфицирования, скорее всего, гораздо выше, поскольку регистрируются, как правило, более тяжелые случаи. В Европе иерсиниоз является третьим из наиболее распространенных бактериальных гастроэнтеритов [3, 4].

Yersinia pseudotuberculosis и *Yersinia enterocolitica* относятся к роду *Yersinia*, входящему в семейство энтеробактерий. Иерсинии — грамотрицательные палочки, аэробы, спор не образуют, имеют жгутики. Попадая в пищеварительную систему, иерсинии колонизируют лимфатическую ткань кишечника, где ингибируют фагоцитоз и размножаются внеклеточно [5–7]. Для большинства штаммов *Yersinia enterocolitica* характерны адгезия, колонизация на поверхности кишечного эпителия и энтеротоксигенность с продукцией больших количеств энтеротоксина, который играет ведущую роль в развитии диареи [8].

Важную патогенетическую роль играет антигенное сходство иерсиний с некоторыми тканевыми антигенами человека (щитовидная железа, синовиальные оболочки суставов, эритроциты, печень, почки, селезенка, лимфатические узлы, вилочковая железа), что определяет полиморфизм клинических проявлений².

Согласно клинической классификации иерсиниоза¹ выделяют локализованные (гастроинтестинальная, абдоминальная), генерализованные (генерализованная, септическая и септикопиемическая) и вторично-очаговые формы (включает варианты — желтушный, артралгический, скарлатиноподобный, катаральный, узловатая эритема, синдром Рейтера, миокардит). По степени тяжести выделяют легкие, среднетяжелые, тяжелые формы иерсиниоза. По особенностям течения выделяют острое, затяжное, стертое¹. Болезнь может заканчиваться выздоровлением или рецидивировать.

У иммунокомпетентных людей иерсиниоз чаще всего проходит самостоятельно. Однако иногда бактерии распространяются на другие органы и вызывают более серьезные осложнения [9–13]. Важно отметить, что у людей с ослабленным иммунитетом (лица с синдромом приобретенного иммунного дефицита или пациенты, перенесшие трансплантацию) или у пациентов с основным заболеванием, таким как диабет или цирроз печени, смертность от иерсиниозной инфекции может достигать 50 % [1, 14, 15].

Случай из клинической практики

Пациентка Ш., женщина 72 лет, поступила в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМи-ЭЧ»), в отделение аллергологии и иммунопатологии с диагнозом «Лихорадка неясного генеза. Неуточненная артропатия. Анемия хронического заболевания легкой степени тяжести». Пациентка предъявляла жалобы на периодическое беспричинное повышение температуры тела до фебрильных цифр, проходящее на фоне применения нестероидных противовоспалительных препаратов; выраженную общую слабость; периодические боли в мышцах различной локализации, боли в суставах (кистей, стоп, коленных, локтевых) без связи с физической нагрузкой, головную боль.

Из анамнеза заболевания было установлено, что пациентка заболела остро около трех месяцев назад — в мае 2023 г., когда беспричинно появились лихорадка, сопровождающаяся ознобом, общая слабость, боли в суставах (кистей, стоп, коленных, локтевых), отечность кистей и стоп, боли в мышцах различной локализации. Также пациентка отмечала появление тошноты, снижения аппетита, болей в мезогастральной области, кашицеобразного стула. До развития начала заболевания пациентка проживала на даче, где употребляла овощи, корнеплоды, хранящиеся зимой в овощехранилище. Она обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства и была направлена на госпитализацию в государственное учреждение здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (ГУЗ «ГГКБСМП»).

В ГУЗ «ГГКБСМП» были проведены лабораторные и инструментальные исследования. Общий анализ крови (ОАК): эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 108 г/л, лейкоциты — $16,1 \times 10^9/л$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 50 мм/ч. Биохимический анализ крови (БАК): мочевины — 8,6 ммоль/л, общий белок — 66 г/л, креатинин — 92 мкмоль/л, билирубин — 18 мкмоль/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 109 ед./л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 100 ед./л, холестерин — 5,3 ммоль/л, лактатдегидрогеназа — 1242 ед./л, креатинфосфокиназа — 169 ед./л, С-реактивный белок (СРБ) — 153 мг/л, ревматоидный фактор (РФ) — отрицательный. Общий анализ мочи (ОАМ): реакция кислая, уд. вес — 1015, белок — 0,07 г/л, лейкоциты —

¹Зоонозные инфекционные и паразитарные болезни : учеб. пособие по инфекционным болезням для студ. мед. ун-тов / Е. Л. Красавцев [и др.]. — Минск : Асар, 2013. — 223 с

²Эпидемиология : учеб. : в 2 т. / Н. И. Брико [и др.]. Т. 2. — Москва : Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. — 656 с.

12–15 в поле зрения, эритроциты — 4–6 в поле зрения, соли ураты +, слизь +. Анализ мочи на белок Бенс-Джонса — не обнаружен. Анализ крови на стерильность — стерильна, ИФА ВИЧ отрицательный. Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов: HBsAg (Hepatitis B surface Antigen), Anti-HCV (Antibodies to Hepatitis C Virus) — не выявлены. Кровь на антитела к возбудителям Лайм-боррелиоза, бруцеллеза — не обнаружены. LE-клетки крови не выявлены. Анализ крови на антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (А-ССР) < 0,5 Ед/мл (норма < 5), антинуклеарный фактор (ANAИFT, HEp-2) < 160 титр (норма < 1:160). Спиральная компьютерная томография грудной клетки — поствоспалительные изменения в легких. Фиброгастродуоденоскопия — кандидоз пищевода 2-й степени по Kodzi, хронический атрофический гастрит. Рентгенография суставов кистей — полиостеоартроз 1–2-й степени. Эхокардиография (ЭхоКГ) — систолическая функция удовлетворительная, камеры сердца не расширены, регургитация на трикуспидальном и митральном клапане 2–3-й ст. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены кисты почек. При фиброколоноскопии выявлен активный колит без признаков хронизации, морфологическая картина больше соответствовала инфекционному колиту. Пациентка была осмотрена гинекологом — менопауза, генитальный герпес. При УЗИ органов малого таза была выявлена шейная миома небольших размеров. Был установлен диагноз «Недифференцированная артропатия (вероятно вторичного генеза), олигоартрит, активность 3-й ст., А-ССР (негативный), РФ (негативный). Лихорадочный синдром неясного генеза. Колит неуточненный. Стеатогепатит. Кисты почек. Кандидоз пищевода 2-й ст. Генитальный герпес. Анемия хронического заболевания легкой степени». Пациентка получала антибиотикотерапию (цефтриаксон, левофлоксацин), стероидные (преднизолон), нестероидные противовоспалительные препараты (нимесулид, диклофенак), противогрибковые препараты (флуконазол), гепатопротекторы. Была выписана с незначительным клиническим улучшением: реже развивались подъемы температуры до фебрильных цифр, незначительно уменьшилась слабость, нормализовался стул. Несколько уменьшился уровень СРБ (до 93 мг/л) и печеночных ферментов (АЛТ — до 62 ед./л, АСТ — до 120 ед./л). Были назначены амбулаторно консультации ревматолога и инфекциониста.

Врач-инфекционист учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» не подтвердил наличие инфекционной патологии.

Врач-ревматолог на основании осмотра пациентки и проведенного дообследования: определения аутоантител к гранулоцитам, к миелопероксидазе, протеиназе, к цитоплазме нейтрофилов, миозитспецифических аутоантител (Anti-mi2, Anti-Ku, Anti-PL-7, Anti-PL12, Anti-Ro-52, Anti-PM-Scl, Anti-Jo-1) — не выявил убедительных данных, свидетельствующих о системных васкулитах, системных заболеваниях соединительной ткани, болезни Стилла у взрослых.

Учитывая сохраняющиеся вышеуказанные жалобы, для дальнейшего обследования и лечения пациентка была госпитализирована в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». При поступлении общее состояние пациентки было средней тяжести, наблюдалась бледность кожных покровов. Пациентка правильного телосложения, индекс массы тела — 23,5 кг/м², температура тела — 38,7 °С. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны. Артериальное давление — 135/75 мм рт. ст., пульс — 91 уд./мин, ритмичный. Дыхание в обоих легких везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 18/мин. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень не выступала из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Нарушения мочеиспускания, стула отмечено не было.

В ОАК выявлено снижение гемоглобина (98 г/л), увеличение лейкоцитов крови (15,2×10⁹/л), увеличение СОЭ (49 мм/ч). В БАК выявлено повышение СРБ — 97,8 мг/л, снижение сывороточного железа — 3,9 мкмоль/л, повышение ферритина > 4787,2 мкг/л.

Пациентке были выполнены инструментальные и лабораторные исследования: ЭхоКГ, УЗИ органов брюшной полости, почек и щитовидной железы, компьютерная томография головного мозга, анализ крови на стерильность, анализ кала на определение токсинов А и В *Clostridium difficile* в стуле, миелограмма. Результаты проведенных исследований не выявили причинно значимой патологии, в том числе онкологической.

Консультирована инфекционистом. Назначено и выполнено серологическое исследование крови на маркеры иерсиниозной инфекции: *Anti-Yersinia enterocolitica* IgA — положит., *Anti-Yersinia enterocolitica* IgG — положит.

Учитывая эпидемиологический анамнез (проживание на даче в период заболевания), клинические данные (длительная лихорадка, артралгии, гепатит, колит), результаты иммуноферментного анализа на *Yersinia enterocolitica* (IgA и IgG — положит.), выставлен диагноз «Иерсиниоз (антитела к *Yersinia enterocolitica* IgG и IgA положительные), генерализованная форма, тяжелое течение (длительная лихорадка, артралгии, экзантема, гепатит, колит, анемия)».

Для лечения пациентке был назначен доксицилин — 100 мг, по 1 таб. 2 раза в сутки в течение 14 дней. Пациентка отмечала нормализацию температуры тела, улучшение аппетита, уменьшение общей слабости, болей в мышцах и суставах. Она была выписана в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения амбулаторно и наблюдения терапевтом и инфекционистом по месту жительства. Контрольные анализы крови показали снижение СРБ до 62 г/л, нормализацию печеночных ферментов.

Заключение

Таким образом, данный клинический пример показывает, что иерсиниоз может являться причиной лихорадки неясного генеза. Особенностью представленного случая является

отсутствие характерной сыпи, преобладание в клинической картине лихорадочного синдрома, затяжное течение заболевания. Для диагностики иерсиниозной инфекции, характеризующейся полиморфизмом клинических проявлений, необходимо лабораторное подтверждение. Из-за сложности выполнения бактериологического метода и малой вероятности высева возбудителя единственным доступным методом является серологическая диагностика. Многообразие клинической картины иерсиниоза с полиорганным поражением представляет серьезную проблему для своевременной диагностики и требует более широкой информации о ней для врачей всех специальностей.

Список литературы / References

1. Cristi L, Galindo, Jason A, Rosenzweig, Michelle L, Kirtley, Ashok K, Chopra. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in Human Yersiniosis. *Journal of Pathogens*. 2011; Article ID 182051: 16. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/182051>
2. Fredriksson-Ahomaa M. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. In: Simjee, S. (eds) *Foodborne Diseases. Infectious Disease*. Humana Press; 2007. p. 79-113. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-501-5_4
3. Rosner BM, Stark K. &Werber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001-2008. *BMC Public Health*. 2010;10:337. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-337>
4. Autenrieth IB, Firsching R. Penetration of M cells and destruction of Peyer's patches by *Yersinia enterocolitica*: an ultrastructural and histological study. *J Med Microbiol*. 1996 Apr;44(4):285-294. DOI: <https://doi.org/10.1099/00222615-44-4-285>
5. Von Pawel-Rammingen U, Telepnev MV, Schmidt G, Aktories K, Wolf-Watz H, Rosqvist R. GAP activity of the *Yersinia* YopE cytotoxin specifically targets the Rho pathway: a mechanism for disruption of actin microfilament structure. *Mol Microbiol*. 2000 May;36(3):737-748. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01898.x>
6. Fàbrega A, Vila J. *Yersinia enterocolitica*: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enfermedades desinfectivas y microbiología clínica*. 2012;30(1):24-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.07.017>
7. Wren B. The *Yersinia* — a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1:55-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro730>
8. Pelaseyed T, Bergström JH, Gustafsson JK, Ermund A, Birchenough GM, Schütte A, van der Post S, Svensson F, Rodríguez-Piñeiro AM, Nyström EE, Wising C, Johansson ME, Hansson GC. The mucus and mucins of the goblet cells and enterocytes provide the first defense line of the gastrointestinal tract and interact with the immune system. *Immunol Rev*. 2014 Jul;260(1):8-20. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12182>
9. Wielkoszynski T, Moghaddam A, Bäckman A, et al. Novel diagnostic ELISA test for discrimination between infections with *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Eur J Clin Microbiol Infect*. 2018 Dis;37:2301-2306. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3373-9>
10. Bhunia, AK. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis*. In: *Foodborne Microbial Pathogens. Food Science Text Series*. New York: Springer; 2018. p. 301-313. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7349-1_17
11. Hofman P. *Yersiniosis*. In: Hofman P. (eds) *Infectious Disease and Parasites. Encyclopedia of Pathology*. Cham: Springer; 2016. p. 335-337. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-30009-2_1084
12. Fredriksson-Ahomaa M. Enteropathogenic *Yersinia* spp. In: Sing A. (eds) *Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals*. Cham: Springer; 2022. p. 1-25. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-85877-3_8-1
13. Banczerz-Kisiel A, Pieczywek M, Łada, P, Szweida W. The Most Important Virulence Markers of *Yersinia enterocolitica* and Their Role during Infection. *Genes*. 2018;9:235. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes9050235>
14. Zimmermann A. Tumor-like Lesions of the Hepatobiliary Tract: Specific Abscess-Forming Bacterial Infections. In: *Tumors and Tumor-Like Lesions of the Hepatobiliary Tract*. Cham: Springer; 2016. p. 1-17. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-26587-2_130-1
15. Sundström K. Cost of Illness for Five Major Foodborne Illnesses and Sequelae in Sweden. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16:243-257. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40258-017-0369-z>

Информация об авторах / Information about the authors

Кадочкина Наталия Геннадьевна, к.м.н., врач-терапевт отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>
e-mail: natkadok@gmail.com

Natalia G. Kadochkina, Candidate of Medical Sciences, Physician at the Department of Allergology and Immunopathology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>
e-mail: natkadok@gmail.com

Саливончик Андрей Павлович, к.б.н., врач аллерголог-иммунолог (заведующий) отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>

e-mail: salivonchikAP@yandex.ru

Мицура Виктор Михайлович, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Проневич Анна Васильевна, ассистент кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Andrei P. Salivontchik, Candidate of Biological Sciences, Allergist-Immunologist, Head of the Department of Allergology and Immunopathology, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9824-1624>

e-mail: salivonchikAP@yandex.ru

Victor M. Mitsura, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Science, Republican Research and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0449-5026>

e-mail: mitsura_victor@tut.by

Anna V. Pronevich, Assistant Lecturer of the Department of Outpatient Therapy and General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6273-7222>

e-mail: busel1984@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Проневич Анна Васильевна

e-mail: busel1984@mail.ru

Anna V. Pronevich

e-mail: busel1984@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 13.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 25.10.2023

Принята к публикации / Revised 04.12.2023

УДК 616.33-07:[616.98:579.835.12]:615.015.8

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-19>

Определение первичной резистентности *Helicobacter pylori* к левофлоксацину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени

А. В. Воропаева, Н. И. Шевченко

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

Резюме

Цель исследования. Изучить первичную резистентность *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) к левофлоксацину у жителей Гомельской области методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ).

Материалы и методы. В исследование включено 170 пациентов с диагнозом «Гастрит и дуоденит», К29, медиана возраста — 48,5 года (25 и 75 % — 37 и 61 год). Согласно анкетным данным пациентов, эрадикационная терапия с применением левофлоксацина им не проводилась. Для определения резистентности *H. pylori* к левофлоксацину использовали метод ПЦР РВ.

Результаты. Из 170 исследуемых образцов ДНК 8 образцов имели сомнительный результат и согласно методике учета результатов подлежат перестановке с этапа выделения ДНК. Остальные 162 образца являлись положительными по гену β -актин (внутренний контрольный образец — ВКО) и учитывались при дальнейшем анализе (Ct, CY5 19,6–27,4). ДНК гена *16sRNA* (Ct, ROX 19,5–30,04), свидетельствующая об инфицировании бактерией, подтверждена в 152 образцах (93,8 %). ДНК гена *gyrA* (точные мутации A259T, T261C, G261A, G271A, G271T и A272G) выявлена в 19 из 152 образцов ДНК, и резистентность *H. pylori* к левофлоксацину составила 12,5 %, (Ct, Hex 23,2–30,7). Заведомо положительные контрольные пробы имели характерный рост кривых по соответствующим каналам детекции, в заведомо отрицательных — рост кривых не отмечен.

Заключение. Первичная резистентность *H. pylori* к левофлоксацину у жителей Гомельской области составила 12,5 %. Мутации гена *gyrA* являются наиболее чувствительным маркером для прогнозирования успешной эрадикации при использовании фторхинолонов, в частности левофлоксацина. ПЦР РВ является надежным методом выявления мутаций и позволяет проводить одновременное выявление ДНК *H. pylori* и резистентности к левофлоксацину, что значительно сокращает время исследования.

Ключевые слова: *H. pylori*, праймеры, полимеразная цепная реакция в реальном времени, левофлоксацин, резистентность

Вклад авторов. Воропаева А.В.: идея, концепция, планирование и выполнение исследования, анализ и обработка материала и его изложение, библиография; Шевченко Н.И.: анализ материала, общее редактирование.

Конфликт интересов. Нет.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках задания 3.12 «Изучить молекулярно-генетические факторы устойчивости *H. pylori* к противомикробным лекарственным средствам для оптимизации метода эрадикации» 2019–2021 гг., подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», ГПНИ 4 «Трансляционная медицина».

Для цитирования: Воропаева А.В., Шевченко Н.И. Определение первичной резистентности *Helicobacter pylori* к левофлоксацину в образцах биоптатов слизистой оболочки желудка с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):149–154. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-19>

Determination of *Helicobacter pylori* primary resistance to levofloxacin in gastric mucosal biopsy samples using real-time polymerase chain reaction

Alla V. Voropaeva, Natalia I. Shevchenko

Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the primary resistance of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) to levofloxacin in residents of Gomel region by real-time polymerase chain reaction (RT PCR).

© А. В. Воропаева, Н. И. Шевченко, 2023

Materials and methods. The study included 170 patients diagnosed with gastritis and duodenitis, K29, median age - 48.5 years (25% and 75% - 37 and 61 years). According to the questionnaire data of the patients, eradication therapy with levofloxacin was not performed for them. To determine the resistance of *H. pylori* to levofloxacin we used RT PCR.

Results. Out of 170 DNA samples analyzed, 8 samples had doubtful results and according to the methodology for recording the results are subject to rearrangement from the DNA isolation stage. The remaining 162 samples were positive for the β -actin gene (internal control sample - ICS) and were taken into account in further analysis (Ct, CY5 19.6-27.4). 16sRNA gene DNA (Ct, ROX 19.5-30.04), indicative of bacterial infection, was confirmed in 152 samples (93.8%). DNA of the *gyrA* gene (point mutations A259T, T261C, G261A, G271A, G271T and A272G) was detected in 19 of 152 DNA samples, and *H. pylori* resistance to levofloxacin was 12.5 %, (Ct, Hex 23.2-30.7). The positive control samples had characteristic curve growth on the corresponding detection channels, while the negative samples showed no curve growth.

Conclusion. Primary resistance of *H. pylori* to levofloxacin in residents of Gomel region amounted to 12.5%. Mutations of *gyrA* gene are the most sensitive marker for predicting successful eradication when using fluoroquinolones, in particular levofloxacin. RT PCR is a reliable method of mutation detection and allows simultaneous detection of *H. pylori* DNA and resistance to levofloxacin, which significantly reduces the study time.

Keywords: *H. pylori*, primers, real-time polymerase chain reaction, levofloxacin, primary resistance

Author contributions. Voropaeva A.V.: Idea, concept, planning and execution of the study, analysis and processing of the material and its presentation, bibliography. Authors' contribution. Shevchenko N.I.: Analysis of the material, general editing.

Conflict of interest. None.

Funding. The study was performed within the framework of task 3.12 "Study molecular genetic factors of *H. pylori* resistance to antimicrobial drugs to optimize the eradication method" 2019-2021, subprogram 4.2 "Fundamental aspects of medical science", State Program of Scientific Research 4 "Translational medicine".

For citation: Voropaeva AV, Shevchenko NI. Determination of *Helicobacter pylori* primary resistance to levofloxacin in gastric mucosa biopsy samples using real-time polymerase chain reaction. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):149–154. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-19>

Введение

Чувствительность *H. pylori* к антибиотикам является главным условием успешности эрадикационной терапии. Эрадикация *H. pylori* включает стандартную тройную терапию на основе ингибитора протонной помпы (ИПП), кларитромицина и амоксициллина или метронидазола в качестве терапии первой линии, а при неудачном применении терапии кларитромицином рекомендуется либо четырехкомпонентная терапия на основе препаратов висмута, либо терапия на основе левофлоксацина [1, 2]. Тройная терапия, ИПП + кларитромицин + амоксициллин или метронидазол, без предварительного тестирования чувствительности неэффективна, если уровень резистентности к кларитромицину в регионе превышает 15 %. Схемами эмпирического выбора второй линии (когда тест на чувствительность к антибактериальным препаратам недоступен) являются фторхинолон-содержащая квадротерапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин + висмут) или фторхинолон-содержащая тройная терапия (ИПП + левофлоксацин + амоксициллин), а также висмут-содержащая квадротерапия [2]. Фторхинолон-содержащая тройная терапия превосходит по эффективности 7-дневную тройную терапию с кларитромицином (ОШ: 4,29, 95 % ДИ: 1,67–12,12), в том числе превышающая висмут-содержащую квадротерапию (ОШ:

2,25, 95 % ДИ: 1,10–4,62) [3]. Устойчивость к левофлоксацину снизила вероятность успеха схем лечения, содержащих левофлоксацин, в среднем на 20–40 % [4]. Устойчивость к хинолонам легко приобретает, и уровень резистентности зависит от уровня потребления этих препаратов. Последние проведенные метаанализы показали, что первичная устойчивость к левофлоксацину в США находится на уровне 37,6 % (95 % ДИ: 26,3–50,4), в Китае — 35 % (95 % ДИ: 30–40), в России — 20 % (95 % ДИ: 12,6–28,6) [5, 6, 7]. Хинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин и др.) проявляют свою антимикробную активность, ингибируя фермент ДНК-гиразу (топоизомеразу II) на уровне субъединицы А ДНК-гиразы. *H. pylori* не имеет гена, кодирующего топоизомеразу IV, важную мишень для хинолонов других бактерий. ДНК-гираза обеспечивает релаксацию суперскрученных петель кольцевой хромосомы бактерий, формируемых полимеразными комплексами во время репликации и транскрипции. Блокировка ДНК-гиразы останавливает полимеразный комплекс, накопившиеся участки суперскрученности мешают разделению дочерних кольцевых геномов, и бактерия погибает из-за нарушений в цитоплазме, клеточной стенке и мембранах. Фермент ДНК-гираза представляет собой тетрамер, состоящий из двух субъединиц А и двух субъединиц В, кодируемых генами *gyrA* и *gyrB* соответ-

ственно. Основную роль в устойчивости *H. pylori* к хинолонам играет область (QRDR — Quinolone Resistance Determining Region) гена *gyrA*, в определенных регионах которой образуются мутации, ответственные за резистентность к левофлоксацину [8]. Устойчивость к левофлоксацину в основном связана с вариантами гена *gyrA* A259T и T/C 261G/A кодона N87 и вариантами G271A, G271T и A272G кодона D91 [9, 10]. Данные мутации обеспечивают высокий уровень устойчивости к фторхинолонам [11]. Применение классического микробиологического теста в клинической практике трудно выполнимо ввиду особенностей культивирования *H. pylori*, и успешность культивирования невысока даже в специализированных лабораториях. Молекулярные методы созданы с учетом признанных мутаций и представляют собой независимый альтернативный метод тестирования резистентности без использования культур бактерий [2, 12].

Цель исследования

Изучить первичную резистентность *H. pylori* к левофлоксацину жителей Гомельской области методом ПЦР РВ.

Материалы и методы

В исследование включено 170 пациентов с диагнозом «Гастрит и дуоденит», K29, медиана возраста — 48,5 года (25 и 75 % — 37 и 61 год). Согласно анкетным данным пациентов, эради-

кационная терапия *H. pylori* с применением левофлоксацина им не проводилась. Полученный биологический материал (кусочки ткани объемом не более 5 мм³) вносили в пробирки объемом 1,5 мл типа «Eppendorf», содержащие 200 мкл стерильного физиологического раствора и транспортировали в лабораторию. При невозможности немедленной доставки проб их сохраняли в холодильнике при температуре +2...+8 °С в течение трех суток [13]. Далее проводили выделение тотальной ДНК по разработанной методике с применением протеиназы К. С этой целью рекомендуемый производителем протокол выделения ДНК комплекта реагентов «ПРОБА–НК» (производства ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) дополняется предварительным этапом лизиса биоптата желудка раствором, содержащим протеиназу К (20 мг/мл), при температуре 56 °С в течение 1–2 ч. После проведения выделения количество ДНК определяли фотометрически; препараты ДНК, отвечающие стандартным требованиям, использовали для проведения ПЦР РВ. Дизайн исследования включал выявление в образце ДНК непосредственно *H. pylori* (*16s rRNA*), определение 6 основных мутаций гена *gyrA*, определение ВКО (β-актин). Для выполнения исследования использовались синтезированные по нашему заказу праймеры и флуоресцентные зонды (таблица 1), а также премикс ArtMix ДНК полимеразы 2х, производства ООО «АртБиоТех», Республика Беларусь.

Таблица 1. Праймеры и зонды для ПЦР РВ [14]
Table 1. Primers and probes for real-time PCR

Наименование гена	Наименование праймера и зонда, последовательность (5'-3')
16s rRNA	HP -5'-CCCATCAGGAAACATCGCTTCA -3' HP-R 5'-TCCAATGCTGGAGAATTGGCTA -3' HP-P-5'-TGCTTGCCACGCCATCCATCACATCA-3' 5'ROX, 3'BHQ1
<i>gyrA</i>	259 F-5'-CACCCCATGGCGGTT -3', 261G F- 5'-CCCCATGGCGATACG-3', 261A F- 5'-CCCCATGGCGATACA-3', 271A F -5'-CATGGCGATAATGCGGTTTGTA-3', 271T F-5'-CATGGCGATAATGCGGTTTGTT-3', 272G F -5'- ACCCCCATGGCGATAATGCGGTTTATCG -3', <i>gyrA</i> HP-F-R -5'-ACTCGCCTTAGTCATTC-3', <i>gyrA</i> HP-F-P 5'--CGTTATCGCCATCAATAGAGCCAA -3', 5'HEX, 3'BHQ2
β-актин	ACTIN F -5'-CCCATCTACGAGGGCTACGC-3', ACTIN R-5'- GGATCTTCATGAGGTAGTCGGTCAG-3', ACTIN P-5'-CCATCCTGCGTCTGGACCTGGCTGGC-3', 5'CY5,3'BHQ

Смесь реагентов для проведения одной реакции в объеме 25 мкл формировали следующим образом: ArtMix ДНК полимеразы 2х смесь

премикс — 12,5 мкл, 6 прямых праймеров для определения резистентности к левофлоксацину (10 пмоль) — по 0,2 мкл каждого, обратный

праймер для определения резистентности к левофлоксацину (10 пмоль) — 2,0 мкл, флуоресцентный зонд для определения резистентности к левофлоксацину (10 пмоль) — 0,7 мкл; прямой и обратный праймеры для определения β -актина (10 пмоль) — по 0,2 мкл каждого, флуоресцентный зонд для определения β -актина (10 пмоль) — 0,7 мкл; прямой и обратный праймеры для определения *16s rRNA H. pylori* (10 пмоль) — по 0,2 мкл каждого, флуоресцентный зонд для определения *16s rRNA H. pylori* (10 пмоль) — 0,7 мкл; вода — 1,4 мкл, образец ДНК — 5 мкл. Программа амплификации включала: 95 °C — 2 минуты (1 цикл); 95 °C — 15 с, 58 °C — 45 с (40 циклов) → считывание сигнала в конце каждого цикла [14].

Дополнительно в постановку включали ОКО (отрицательный контрольный образец, дистиллированная вода), предназначенный для выявления артефактов в ходе реакции и постановку NTC (холостой пробы). Также в постановку включали ПКО (заведомо положительный образец по каждому из определяемых генов). Анализ результатов проводили по каждому из образцов, согласно рассчитанным программой пороговым линиям для всех кривых амплификации по соответствующему каналу флуоресцентной детекции и визуально, амплификатор CFX 96 C1000 Touch (BioRad, США). Пороговую линию устанавливали в диапазоне 50–250 RFU (relative fluorescence units). Образец считали положительным, если в таблице результатов пороговых циклов по детектируемым каналам определено значение *Ct* (cycle threshold) и кривая флуоресценции данного образца пересекает пороговую линию на участке характерного экспоненциального подъема флуоресценции.

Полученные результаты интерпретировали следующим образом:

- Наличие характерной кривой по каналу детекции CY5 — выявлен фрагмент гена β -актина (ВКО), образец подлежит дальнейшему анализу.

- Наличие характерной кривой по каналу детекции ROX — выявлена *H. pylori*.

- Наличие характерной кривой по каналу детекции HEX — выявлена резистентность к левофлоксацину.

- Наличие характерных кривых хотя бы по одному из детектируемых каналов (HEX, ROX, CY5) в образцах ОКО и NTC свидетельствует о загрязнении реакционной смеси или расходных материалов (ложноположительные образцы).

Отсутствию характерного роста кривой по каналу CY5 (ВКО) свидетельствует об ингибировании ПЦР (ложноотрицательные образцы).

- Положительными считали образцы при значении *Ct* < 31, значения *Ct* 31–35 считали со-

мнительными и подлежащими перестановке с этапа выделения ДНК.

Статистический анализ. Результаты представлены в виде частоты выявления конкретного гена (в процентах).

Результаты и обсуждение

При анализе кривых флуоресценции установлены 2 сомнительных образца для гена β -актин, 5 — для *16s rRNA* и 1 — для *gyrA*, данные 8 образцов ДНК не учитывались при дальнейшем анализе. Заведомо положительные контрольные пробы имели характерный рост кривых по соответствующим каналам детекции, в заведомо отрицательных — рост кривых не отмечен. Все остальные 162 образца ДНК являлись положительными по гену β -актин (ВКО) и учитывались при дальнейшем анализе (*Ct*, CY5 19,6–27,4). ДНК гена *16s rRNA* (*Ct*, ROX 19,5–30,04), свидетельствующая об инфицировании бактерией, подтверждена в 152 образцах (93,8 %). ДНК гена *gyrA* (точечные мутации A259T, T261C, G261A, G271A, G271T и A272G) выявлена в 19 из 152 образцов ДНК, и резистентность *H. pylori* к левофлоксацину составила 12,5 % (*Ct*, Hex 23,2–30,7) (рисунок 1).

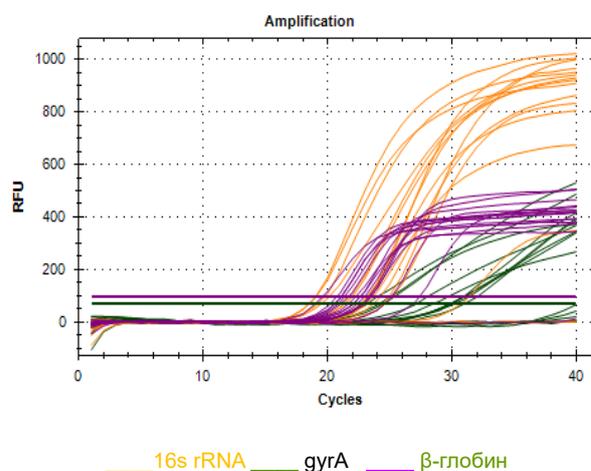


Рисунок 1. Кинетические кривые анализа гена *16s rRNA*, *gyrA* и β -глобина

Figure 1. Kinetic curves of *16s rRNA*, *gyrA* and β -globin gene analysis

Рост устойчивости *H. pylori* к противомикробным препаратам является настолько тревожным, что в 2018 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) включила *H. pylori* в список высокоприоритетных микроорганизмов для разработки новых антибиотиков. Согласно данным ВОЗ, в мире общая резистентность к левофлоксацину составляет 24 %, причем резистентность к левофлоксацину в Европейском регионе — 11 %,

Юго-Восточной Азии — 30 %, Америке — 15 %, странах Восточного Средиземноморья — 19 %, Африке — 14 %, Западной части Тихого океана — 22 % [15, 16]. Инфекция *H. pylori* является не только самой распространенной инфекцией во всем мире, но и канцерогеном 1-й группы. У 20 % пациентов с симптоматической инфекцией это связано со значительной заболеваемостью и смертностью. Несмотря на достижения в тестировании на чувствительность, а также на то, что принципы разумного использования антибиотиков должны применяться к инфекции *H. pylori*, лечение данной инфекции для большинства пациентов остается эмпирическим. Для эффективного лечения схему антибиотиков следует выбирать с учетом данных о региональных и национальных показателях резистентности и успешности лечения *H. pylori*. Высокие показатели резистентности к кларитромицину и левофлоксацину (> 30 %) несовместимы с их применением с ИПП и амоксициллином в стандартных схемах тройной терапии, для эффективного лечения уровень резистентности не должен превышать 15 % [17]. Мутации гена *gyrA* являются наиболее чувствительным маркером для прогнозирования успешной эрадикации при использовании терапии, содержащей хинолоны. Следует отметить, что ПЦР, и особенно ПЦР РВ, — быстрый, в срав-

нении с культуральным методом, однако ограничен идентификацией известных мутаций в генах резистентности.

Заключение

Первичная резистентность к левофлоксацину жителей Гомельской области составляет 12,5 %, что обосновывает применение данного антибиотика при эрадикации *H. pylori*. Использование ПЦР РВ позволяет назначать индивидуальную эрадикационную терапию, основанную на выборе антибиотиков, что, в свою очередь, улучшит качество лечения и снизит резистентность *H. pylori*. В настоящее время молекулярное тестирование можно проводить с использованием секвенирования нового поколения (NGS), биологическим материалом служат биопсии слизистой желудка, в том числе фиксированные в формалине и залитые в парафин, и образцы кала [18]. Время выполнения методики — от 24 до 72 ч. Оценка результатов основана на знаниях о молекулярных основах фенотипической резистентности к 6 наиболее часто назначаемым в схемах лечения *H. pylori* антибиотикам: кларитромицину, амоксициллину, тетрациклину, метронидазолу, рифабутину и левофлоксацину.

Список литературы / References

1. Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения [Электронный ресурс]: клинический протокол: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 01 июня 2017 г., № 54, прил. 2. [дата обращения 2023 ноябрь 01]. Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1>
2. Diagnosis and treatment of patients with diseases of the digestive system: clinical protocol [Electronic resource]: resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, June 01, 2017, No. 54, App. 2. [date of access 2023 Nov 01]. Available from: <https://pravo.by/document/?guid=12551&p0=W21732115p&p1=1>
3. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8; [gutjnl-2022-327745](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745). DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>
4. Yeo YH, Hsu CC, Lee CC, Ho HJ, Lin JT, Wu MS, et al. Taiwan Gastrointestinal Disease and Helicobacter Consortium. Systematic review and network meta-analysis: Comparative effectiveness of therapies for second-line Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;34(1):59-67. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14462>
5. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Aug 1;26(3):343-357. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x>
6. Chen J, Li P, Huang Y, Guo Y, Ding Z, Lu H. Primary Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in Different Regions of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens*. 2022 Jul 12;11(7):786. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens11070786>
7. Ho JJC, Navarro M, Sawyer K, Elfanagely Y, Moss SF. Helicobacter pylori Antibiotic Resistance in the United States Between 2011 and 2021: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2022 Aug 1;117(8):1221-1230. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001828>
8. Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Резистентность Helicobacter pylori в Российской Федерации: метаанализ исследований за последние 10 лет. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):2-30. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>
9. Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyu YA. Helicobacter pylori resistance in the Russian Federation: a meta-analysis of studies over the past 10 years. *Therapeutic Archive*. 2020;92(11):24-30. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000795>
10. Fallone CA, Moss SF, Malfertheiner P. Reconciliation of Recent Helicobacter pylori Treatment Guidelines in a Time of Increasing Resistance to Antibiotics. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):44-53. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.011>
11. Kim SY, Chung J-W. Best Helicobacter pylori Eradication Strategy in the Era of Antibiotic Resistance. *Antibiotics*. 2020;9(8):436. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080436>
12. López-Gasca M, Peña J, García-Amado MA, Michelangeli F, Contreras M. Point Mutations at *gyrA* and *gyrB* Genes of Levofloxacin-Resistant Helicobacter pylori Isolates in the Esophageal Mucosa from a Venezuelan Population. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Apr;98(4):1051-1055. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0478>
13. Nishizawa T, Suzuki H. Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance and molecular testing. *Front Mol Biosci*. 2014 Oct 24;1:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2014.00019>

12. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Dig Dis Sci*. 2020 Jul;65(7):1917-1931. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06193-7>

13. Организация работы при исследованиях методом ПЦР материала инфицированного патогенными биологическими агентами III-IV групп патогенности [Электронный ресурс]: методические указания МУ 1.3.1794-03, МУ 1.3.1794-04. Минздрав России. 2003. – Прил. 7. [дата обращения 2023 ноябрь 01]. Режим доступа: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293855/4293855457.htm>

Organization of work during PCR research of material contaminated with pathogenic biological agents of III-IV pathogenicity groups [Electronic resource]: methodological recommendations MU 1.3.1794-03, MU 1.3.1794-04. Ministry of Health of Russia. 2003. – App. 7. [date of access 2021 Nov 01]. Available from: <https://meganorm.ru/Data2/1/4293855/4293855457.htm>

14. Li Y, Lv T, He C, Wang H, C David S, et al. Evaluation of multiplex ARMS-PCR for detection of *Helicobacter pylori* mutations conferring resistance to clarithromycin and levofloxacin. *Gut Pathog*. 2020;12: Article 35.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-020-00373-6>

15. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1372-1382.e17.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.007>

16. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318-327.

DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)

17. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGAClinical Practice Update on the Management of Refractory *Helicobacter pylori* Infection: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1831-1841.

DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059>

18. Sah S, Chen L, Houghton J, Kemppainen J, Marko AC, Zeigler R, Latham GJ. Functional DNA quantification guides accurate next-generation sequencing mutation detection in formalin-fixed, paraffin-embedded tumor biopsies. *Genome Med*. 2013 Aug 30;5(8):77.

DOI: <https://doi.org/10.1186/gm481>

Информация об авторах / Information about the authors

Воропаева Алла Викторовна, к.б.н., доцент, врач клинической лабораторной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Шевченко Наталья Ивановна, к.м.н., доцент, заведующий лабораторией клеточных технологий, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Alla V. Voropaeva, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0213-2421>

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Natalia I. Shevchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Laboratory, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0579-6215>

e-mail: shevchenkoni@bk.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Воропаева Алла Викторовна

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Alla V. Voropaeva

e-mail: allo4ka3665@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 06.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 13.11.2023

Принята к публикации / Revised 04.12.2023



GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY

ISSN 2220-0967



9 772220 096002