

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.) 21, № 1, 2024



Уважаемые коллеги! Наши уважаемые читатели!

Представляем Вам первый в 2024 году номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Формируя первый номер, редакция журнала стремилась не просто предложить своим читателям публикации, освещающие широкий спектр научных исследований медицинской и биологической направленности, но и представить новые интересные наработки ученых. Так, например, в настоящее время интерес научного сообщества во всем мире представляет использование искусственного интеллекта в различных сферах деятельности человека. И в первом номере нашего журнала мы публикуем статью, посвященную этой теме. Ее авторы рассматривают возможности и особенности внедрения искусственного интеллекта в здравоохранение.

По-прежнему актуальна такая тема, как коронавирусная инфекция. И здесь наши авторы делятся своими наработками, в частности, предоставив для публикации результаты исследований, посвященных изучению последствий перенесенной инфекции для организма человека, раскрывают суть такого понятия, как постковидный синдром.

Вместе с тем, как и в предыдущие годы, в этом номере журнала основная часть статей посвящена различным направлениям клинической и экспериментальной медицины. Именно здесь, в представленных девяти работах, авторы делятся своими наработками, новшествами, достижениями, информация о которых, несомненно, заинтересует читателей, так как дает им возможность познакомиться с инновационными подходами к диагностике и лечению тяжелых заболеваний различной этиологии. Но и практические врачи смогут найти в первом номере нашего журнала не просто интересную, а полезную и даже необходимую для их работы информацию. Именно на это рассчитаны публикуемые в разделе «Случай из клинической практики» статьи.

Первый номер журнала, выпущенный в новом году, всегда важен для редакции, ведь он показывает в том числе и направление нашей дальнейшей работы. И мы надеемся, что все статьи, опубликованные в нем, заинтересуют как наших постоянных, так и новых читателей, а также привлекут к сотрудничеству новых авторов.

С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 21, № 1, 2024

(январь – март)
Сквозной номер выпуска — 79

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: ПИНЦ, Google Scholar, ROAD,
Research4life, Ulrich's Periodicals
Directory, WorldCat, Dimensions, CNKI,
BASE, RUMED, 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@grp.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, 2024

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:

Лызигов 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 здравоохра-
нения Университета Земмельвайса (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 пропедевтики внутренних бо-
лезней Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, Беларусь)

Камышиников Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лаборатор-
ной диагностики института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белору-
сского 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)

Климович 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., профессор, 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)

Кононец 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 ме-
дицины Центра передовой радиационной неотложной медицины Национальных институтов квантовой и
радиологической науки и технологий (Чиба, Япония)

Лызигов 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 Републи-
канского 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)

Можейко 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 Нуринисо 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 Наталья Иосифовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры естествознания Могилевского государственного университета (Могилев, Беларусь)
Смышчк 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 фтизиопульмонологии 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, (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)
Сайзанов 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 (Чиба), вице-президент Медицинского университета Фукусимы, почетный профессор Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)

Ministry of Health
of the Republic of 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. Rulinskaya
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

The journal archives are available on:
<https://journal.gsmu.by>; <https://elib.gsmu.by>;
<https://elibrary.ru>; <https://cyberleninka.ru>
© Health and Ecology Issues, 2024

HEALTH AND ECOLOGY ISSUES

Problemy zdorov'ya i ekologii
Scientific and practical journal
Vol. 21, No 1, 2024

(January – March)
Continuous issue — 79

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)

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

Imre Var'ju, 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 Phthiisology
(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), 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 Phthiisology 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)

Vasilij 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 Radiodiagnosics 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)
Vasilij 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 Belarussian 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. Geppe, 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)
Nicolo 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. Osochuk, D.Sc (Medicine), Professor, Head of the Research Laboratory of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Dmitry L. Pinevich, (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 Belarussian State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry Yu. Ruzanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases of Belarussian 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 Belarussian 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

- А. А. Литвин, И. О. Стома, Т. М. Шаршакова, С. Б. Румовская, А. А. Ковалев**
Новые возможности искусственного интеллекта в медицине: описательный обзор 7
- Д. О. Цымбал**
Сравнительная оценка биологической активности кверцетиноподобных соединений 18
- А. М. Юрковский, М. А. Бойко**
Нерешенные вопросы применения методов визуализации при COVID-19-ассоциированном поражении желудка и кишечника 29

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Н. В. Галиновская, О. В. Нак, А. В. Скачков**
Клинико-функциональные характеристики пациентов с хроническим головокружением 34
- Д. П. Маркевич, Н. Е. Викторovich, Т. В. Денисенко**
Ультразвуковые предикторы исхода черепно-мозговой травмы 42
- О. Н. Василькова, И. Ю. Пчелин, Я. Л. Назменова, Я. А. Боровец, Ю. И. Ярец, Т. В. Мохорт**
Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стадии хронической болезни почек 49
- Ю. Э. Розин**
Сравнительная оценка показателей гемодинамики при анестезиологическом обеспечении ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей 59

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

- В. Ю. Земко, А. М. Дзядзько**
Влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах 67
- Е. С. Пашинская, И. С. Соболевская, А. К. Пашинская, И. В. Игнатьева, В. В. Поляржин, С. Л. Соболевский, К. А. Чичерова**
Значение световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте 75
- Н. Д. Пузан, И. А. Чешик, В. Н. Беляковский**
Методы собственной и зондовой флуоресценции в оценке *in vitro* влияния терапевтических доз облучения на молекулу альбумина 81

- А. Н. Коваль**
Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излучений 89

- Л. В. Лагун, Е. А. Кульвинский, Н. А. Кульвинская**
Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов 93

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

- В. С. Волчек, Т. М. Шаршакова, Д. М. Лось**
Динамика заболеваемости и смертности от рака в Гомельской области: статистический анализ и прогноз с использованием модели ARIMA до 2030 г. 102
- Ю. И. Брель, Г. А. Медведева, Е. С. Хаустова**
Гендерные особенности содержания кортизола, тестостерона и витамина D в крови спортсменов 116

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

- И. А. Новикова, О. А. Романива, С. А. Ходулева, Н. Г. Кадочкина, С. С. Прокопович**
Болезнь Крона как дебют общей вариабельной иммунологической недостаточности 123
- Н. Н. Спада, О. Л. Никифорова, Д. С. Горбач, Н. В. Лин**
Клиническое наблюдение пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани в амбулаторной практике 129
- И. Д. Шляга, М. О. Межейникова, Н. П. Челебиева, И. П. Главацкая, Г. В. Тищенко, А. А. Сухарев**
Агрессивное течение гиперплазии язычной миндалины 138

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- О. Л. Никифорова, О. В. Осипкина, Н. В. Галиновская, Е. В. Воропаев**
Связь показателей гуморального иммунного ответа и параметров системной воспалительной реакции у пациентов с постковидным синдромом 148

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

**Andrey A. Litvin, Igor O. Stoma,
Tamara M. Sharshakova,
Sophiya B. Rumovskaya, Alexey A. Kovalev**
New possibilities of artificial intelligence in medicine:
a narrative review7

Denis O. Tsybmal
Comparative evaluation of the biological activity of
quercetin-like compounds 18

Alexei M. Yurkovskiy, Maryna A. Boika
Unresolved issues in the use of imaging
techniques in COVID-19-associated lesions of the
stomach intestine29

CLINICAL MEDICINE

**Natallia V. Halinouskaya, Oksana V. Nak,
Aliaksandr V. Skachkou**
Clinical and functional characteristics of patients
with chronic dizziness 34

**Denis P. Markevich, Nikita E. Viktorovich,
Timofei V. Denisenko**
Ultrasound predictors of outcome of traumatic
brain injury42

**Volha N. Vasilkova, Ivan Yu. Pchelin,
Yana L. Naumenava, Yana A. Borovets,
Yuliya I. Yarets, Tatsiana V. Mokhort**
Features of structural and geometric cardiac
remodeling in patients with diabetes mellitus
depending on chronic kidney disease stages 49

Yuri E. Rozin
Comparative assessment of hemodynamic
parameters during anesthesia in orthopedic
and traumatological operations on the lower
extremities in children59

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

Viktoryia Yu. Ziamko, Alexander M. Dzyadzko
Effect of drugs regulating acute immune responses
on the liver in septic processes67

**Ekaterina S. Pashinskaya, Irina S. Sobolevskaya,
Anastasia K. Pashinskaya, Irina V. Ignateva,
Vyacheslav V. Pobyarzhin, Sergey L. Sobolevsky,
Kristina A. Chicherova**
The significance of light chronodestruction in
the development of the embryotoxic effect in the
experiment75

**Natallia D. Puzan, Igor A. Cheshik,
Vasili N. Belyakovsky**
Methods of intrinsic and probe fluorescence
in assessment of the effect of therapeutic
radiation doses *in vitro* on the albumin molecule81

Alexander N. Koval
Changes in energy metabolism of rat myocardium
during exposure to ionizing radiation89

**Ludmila V. Lagun, Yauheni A. Kulvinsky,
Natallia A. Kulvinskaya**
Study of the sensitivity of methicillin-resistant
Staphylococcus aureus to antibiotics and
bacteriophage preparations93

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

**Vladislav S. Volchek, Tamara M. Sharshakova,
Dmitry M. Los'**
Dynamics of morbidity and mortality from cancer
in Gomel region: statistical analysis and forecast
using ARIMA model up to 2030 102

**Yulia I. Brel, Galina A. Medvedeva,
Alena S. Khaustava**
Gender peculiarities of cortisol, testosterone
and vitamin D blood levels in athletes 116

CLINICAL CASES

**Irina A. Novikova, Aksana A. Ramaniva,
Svetlana A. Khoduleva, Natalia G. Kadochkina,
Svetlana S. Prokopovich**
Crohn's disease as a debut of common variable
immunodeficiency 123

**Natalya N. Spoda, Olga L. Nikiforova,
Darya S. Gorbach, Nikolay V. Lin**
Clinical observation of a patient with
mixed connective tissue disease
in an outpatient practice 129

**Irina D. Shlyaga, Maryna O. Miazheinikava,
Natallia P. Cheliabiyeva, Iryna P. Hlavatskaya,
Grigorii V. Tishchenko, Alexey A. Suharev**
Clinical case of aggressive course
of hyperplasia of the lingual tonsil 138

NEW TECHNOLOGIES

**Olga L. Nikiforova, Olga V. Osipkina,
Natallia V. Galinovskaya, Evgenii V. Voropaev**
Interactions of humoral immune response
indicators and parameters of systemic inflammatory
response in patients with post-COVID-19
syndrome 148

УДК 61:004.8

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-01>

Новые возможности искусственного интеллекта в медицине: описательный обзор

А. А. Литвин¹, И. О. Стома¹, Т. М. Шаршакова¹,
С. Б. Румовская², А. А. Ковалев¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»

Российской академии наук, Калининградский филиал, г. Калининград, Россия

Резюме

Целью описательного обзора литературы является рассмотрение новых возможностей искусственного интеллекта (ИИ) для улучшения диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний. В статье обсуждаются, какие современные инструменты ИИ могут использоваться в клинической практике, организации здравоохранения и медицинском образовании.

В работе рассмотрены различные аспекты систем ИИ медицинского назначения, которые в основном являются системами компьютерной поддержки принятия врачебных решений в процессе клинической работы. Большое внимание уделено возможностям генеративного ИИ в медицине. Были исследованы потенциальные возможности применения ИИ в клинической практике, что подчеркнуло многообещающие перспективы как для практикующих врачей, так и для их пациентов.

Описываются ограничения, связанные с использованием ИИ в различных областях медицины, предлагаются возможные способы их решения. Излагаются проблемы информационной безопасности и этических ограничений, связанные с внедрением ИИ.

Широкая интеграция ИИ в сферу общественного здравоохранения повысит качество поддержки принятия клинических и управленческих решений, ускорит диагностику заболеваний и улучшит общее качество и доступность медицинских услуг.

Ключевые слова: искусственный интеллект в медицине, машинное обучение, экспертные системы, генеративный искусственный интеллект

Вклад авторов. Литвин А.А., Стома И.О.: концепция и дизайн рукописи; Литвин А.А., Стома И.О., Шаршакова Т.М., Румовская С.Б., Ковалев А.А.: сбор материала, обзор публикаций по теме статьи; Литвин А.А.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Для цитирования: Литвин АА, Стома ИО, Шаршакова ТМ, Румовская СБ, Ковалев АА. Новые возможности искусственного интеллекта в медицине: описательный обзор. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-01>

New possibilities of artificial intelligence in medicine: a narrative review

Andrey A. Litvin¹, Igor O. Stoma¹, Tamara M. Sharshakova¹,
Sophiya B. Rumovskaya², Alexey A. Kovalev¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences (FRC IU RAS),
Kaliningrad Branch, Kaliningrad, Russia

Abstract

The purpose of the narrative review is to provide a descriptive analysis of the emerging capabilities of artificial intelligence (AI) to improve the diagnosis, prevention and treatment of various diseases. The article discusses which modern AI tools can be used in clinical practice, healthcare organization and medical education.

The paper considers various aspects of medical AI systems, which are mainly computer support systems for medical decision-making in the process of clinical work. Much attention is paid to the possibilities of generative AI in medicine. Potential applications of AI in clinical practice have been investigated, highlighting promising prospects for both practitioners and their patients.

The limitations associated with the use of AI in various fields of medicine are described, and possible ways of solving them are suggested. The problems of information security and ethical constraints associated with the introduction of AI are outlined.

The broad integration of AI into public health will enhance clinical and management decision support, speed up disease diagnosis, and improve the overall quality and accessibility of healthcare services.

Keywords: *artificial intelligence in medicine, machine learning, expert systems, generative artificial intelligence*

Author contributions. Litvin A.A., Stoma I.O.: research concept and design; Litvin A.A., Stoma I.O., Sharshakova T.M., Rumovskaya S.B., Kovalev A.A.: collecting material and reviewing publications on the topic of the article; Litvin A.A.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. None.

For citation: Litvin AA, Stoma IO, Sharshakova TM, Rumovskaya SB, Kovalev AA. New possibilities of artificial intelligence in medicine: A narrative review. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):7–17. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-01>

Введение

Под ИИ в общем смысле понимается теория и технология разработки компьютерных систем, способных выполнять задачи, требующие человеческого интеллекта, например, такие как восприятие зрительного образа, распознавание речи, принятие решений, перевод с одного языка на другой и др. [1]. Первоначально системы ИИ использовали символьную логику для создания так называемых «экспертных систем» (ЭС) [2]. В области медицины врачи, предоставляющие клинические данные, продолжают разрабатывать ЭС в сотрудничестве с программистами, которые переводят эти данные на понятный компьютерам язык символов [2].

Другим направлением в области ИИ является разработка и использование методов машинного обучения (МО), включая искусственные нейронные сети (ИНС) [3]. Используя нейронные сети, компьютерные программы могут создавать системы принятия решений с использованием искусственных «нейронов», функционирующих аналогично биологическим нервным системам [3].

При создании ЭС ее разработчики формируют определенный набор правил для имитации процессов принятия решений экспертами в этой области. Разработка моделей МО предполагает использование математических инструментов, которые помогают компьютеру обучаться без непосредственных инструкций, используя для этого большие массивы данных. Используя «обучающие» наборы данных, которые сравнивают исходные данные (например, симптомы заболевания или медицинские изображения) с конкретными результатами (например, медицинскими диагнозами), программы машинного обучения могут определить, какие ИНС дадут наиболее точные результаты перед их дальнейшим использованием [4].

Хотя машинное обучение используется уже много лет, только недавно сочетание достаточной вычислительной мощности и больших наборов обучающих данных позволило создать алгоритмы машинного обучения, которые могут конкурировать с ЭС или превосходить их по производительности. В области медицины были предложены системы поддержки принятия решений (СППР) на основе машинного обучения в радиологии [5], онкологии [6], неврологии [7], хирургии [8], патологической анатомии [9] и др.

В последнее время среди быстро развивающихся технологий ИИ особое место заняли генеративные модели искусственного интеллекта, которые работают на модели генеративно-предварительно обученного трансформера (Generative Pre-trained Transformer, GPT) [10]. Причем наибольшую известность получила модель ChatGPT, которая обладает мощными инструментами для обработки естественного языка (Natural Language Processing, NLP) [11, 12]. Обработка естественного языка — это набор методов, помогающих компьютерной системе понимать человеческую речь в текстовом, аудио-и/или видеформате. NLP-модели демонстрируют сверхъестественную способность «понимать» и генерировать похожий на созданный человеком контент, что делает их идеальными кандидатами для широкого внедрения в медицине [12].

Основная цель NLP-моделей заключается в том, чтобы дать компьютерам возможность понимать и обрабатывать естественный язык, который люди используют для общения между собой. NLP-модели включают в себя широкий спектр задач, в том числе языковой перевод, распознавание речи, синтез текста, ответы на вопросы и многое другое, и все они направлены на преодоление разрыва между человеческим общением и компьютерным пониманием [13]. NLP-модели

нашли широкое применение в области медицины, продемонстрировав впечатляющую способность извлекать и анализировать ценную информацию из огромного количества неструктурированных клинических данных, включая электронные медицинские карты, медицинскую литературу и контент, созданный пациентами [14]. NLP-модели продемонстрировали значительный потенциал в выявлении различных заболеваний, производстве лекарственных средств и лабораторных тестов [14], также они играют важную роль в ранней диагностике заболеваний, обеспечении своевременного оперативного вмешательства и улучшении результатов лечения пациентов [15].

Развитие NLP-моделей началось с появлением модели GPT-1 и продолжилось появлением современной GPT-4, расширенной мультимодальной модели, способной эффективно обрабатывать большое количество изображений и текстовых входов. Из-за большого количества этапов предварительного обучения эти модели обычно называют большими языковыми моделями (Large Language Model, LLM) [16]. Присущая этим моделям способность самостоятельно генерировать информацию, характерную для человеческого языка, открывает огромный потенциал для применения в медицине [17].

Таким образом, экспертные системы, системы поддержки принятия врачебных решений на основе МО и модели генеративного ИИ все шире используются в медицине.

Целью данного описательного обзора литературы является анализ новых возможностей ИИ для улучшения диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний. В нарративном обзоре использовались литературные источники из баз данных PubMed и eLibrary за период с января 2010 по январь 2024 г.

Аналитический обзор литературы

В настоящее время модели ИИ широко используются, а модели генеративного ИИ начинают применяться в практическом здравоохранении для медицинской диагностики, улучшения поддержки принятия клинических и управленческих решений, автоматизации ведения различной медицинской документации, улучшения коммуникации с пациентами, ускорения новых научных разработок и улучшения качества медицинского образования [10].

Медицинская диагностика

На сегодняшний день методики компьютерного зрения, которые позволяют автоматически производить обнаружение, отслеживание и классификацию различных визуальных объектов, ак-

тивно используются в инструментальной диагностике [18]. Эти методы значительно сокращают время на обработку больших объемов цифровых изображений и повышают качество диагностики [18]. Z. Marinov et al. (2023) представили систематический обзор 121 метода МО, использующихся для сегментации медицинских изображений. Эти авторы привели подробную классификацию для глубокой интерактивной сегментации цифровых изображений и определили задачи будущих исследований в этой области [19].

В статье S. A. Alowais et al. (2023) делается акцент на преобразующую роль ИИ в улучшении диагностики заболеваний и, следовательно, персонализации лечения пациентов. В статье подчеркивается важность врачебного клинического опыта для эффективного использования ИИ в целях улучшения диагностики многих заболеваний [20]. Методики компьютерного зрения особенно хорошо себя зарекомендовали для расширения возможностей врачей-клиницистов с ограниченными техническими навыками по разработке диагностических моделей ИИ для медицинской визуализации [21].

Искусственный интеллект может улучшать раннюю диагностику различных онкологических заболеваний, в частности рака молочной железы. I. Schlam et al. (2023) отмечают преимущества ИИ в интерпретации маммограмм, повышении точности диагностики, снижении рутинной нагрузки на медицинских работников [22].

В настоящее время в практическом здравоохранении используются следующие диагностические программные комплексы на основе ИИ. Инструмент быстрой автоматической сегментации – FAST, разработанный Redbrick AI [<https://ai.meta.com/blog/segment-anything-foundation-model-image-segmentation/>], помогает врачам описывать различные цифровые изображения (компьютерная и магнитно-резонансная томография) с помощью процесса автоматической маркировки [10]. Программа Paige FullFocus [<https://paige.ai/clinical>], основанная на генеративном ИИ, позволяет врачам-патологоанатомам исследовать и анализировать цифровые изображения образцов тканей. Эта интеллектуальная система может значительно повысить точность и надежность интерпретации гистологических исследований, тем самым помогая выявлять и анализировать сложные клинические случаи [10].

E. Vorontsov et al. (2023) разработали программный комплекс цифровой патологоанатомической диагностики на основе ИИ под названием «Virchow». Эта модель обучена на 1,5 млн цифровых изображений и автоматически оценивает множество микроскопических параметров различных онкологических заболеваний [23].

Программный комплекс Glass AI [<https://glass.health/ai>] выполняет функции диагностического ассистента с целью составления полного списка потенциальных диагнозов и планов лечения, адаптированных к клиническим условиям [10]. Система способна самостоятельно провести исчерпывающую дифференциальную диагностику заболевания и помочь в стратегическом планировании обследования и лечения пациента. Модель Regard [<https://withregard.com/clinicians/>] интегрирована с электронными медицинскими картами, анализирует данные пациентов, ставит диагнозы, составляет журналы наблюдений и быстро предоставляет необходимую информацию, касающуюся оптимального лечения конкретного пациента [10].

Системы поддержки принятия врачебных решений

Системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — медицинские компьютерные системы, представляющие собой комплексное программное обеспечение, обладающие функционалом постановки первичного диагноза и сопровождающие при принятии решений [24]. В статье N. Hassan et al. (2023) представлена подробная 9-этапная дорожная карта для врачей-исследователей по созданию и применению прогностических моделей ИИ в клинических условиях с акцентом на повышение эффективности принятия клинических решений [25]. Эти девять этапов включают в себя процесс выяснения интересующей клинической проблемы или результата, определения подходящих предикторов, выбора подходящих наборов данных, построения прогностической модели ИИ, ее проверки и тестирования, представления и интерпретации прогнозов модели, лицензирования и обслуживания прогностической модели ИИ, а также оценки ее влияния [25]. Внедрение прогностической модели ИИ в клиническую практику, по мнению авторов, обычно включает множество взаимодействующих компонентов, таких как точность прогнозов модели, понимание и использование этих вероятностей медицинскими работниками и пациентами, ожидаемая эффективность последующих действий или вмешательств и соблюдение режима их выполнения [25]. В настоящее время, когда растущая роль клинической составляющей СППВР в медицине не вызывает сомнения, внимание исследователей обращено на улучшение экономической эффективности функционирования системы здравоохранения путем внедрения современных генеративных СППВР [26].

Вместе с тем генеративный ИИ в качестве СППВР может иметь некоторые ограничения. В своем сравнительном исследовании T.I. Wilhelm

et al. (2023) выявили заметные различия в качестве медицинского контента, генерируемого большими языковыми моделями. Эти авторы подчеркивают возможную «несогласованность» рекомендаций ИИ, выявляя такие ошибки, как нечеткие советы и пропуски важных методов лечения в поддержке принятия врачебных решений [27].

Примером использования генеративного ИИ в качестве СППВР может являться Google Bard на базе Med-PaLM 2, которая предлагает интересные приложения в сфере здравоохранения, в том числе в ассистировании врачам в принятии клинических решений. Обученный на основе разнообразной медицинской информации, включая медицинские журналы, учебники, данные медицинской стационарной или амбулаторной карты, Med-PaLM 2 может помочь предложить вероятные диагнозы и помочь в составлении плана лечения [28].

Оформление медицинской документации, административная и управленческая поддержка

Одним из известных применений генеративных моделей ИИ в медицине является автоматизация ведения различной рутинной медицинской документации. Предоставляя компьютерным системам краткое устное изложение («подсказку») с соответствующими неструктурированными цифровыми данными о пациенте, можно создать более полную и хорошо оформленную медицинскую документацию в виде медицинской карты стационарного пациента, медицинской карты амбулаторного больного или заключений врачей-специалистов, значительно сэкономив рабочее время медицинских работников [29]. Существует много примеров эффективного использования генеративного ИИ с целью оформления медицинской документации [10]. Программный комплекс Nuance [<https://www.nuance.com/healthcare.html>] позволяет врачам диктовать данные о пациенте непосредственно в систему электронной медицинской документации. Этот инструмент может автономно расшифровывать устно сообщаемые врачами результаты лабораторных анализов в режиме реального времени [10]. Аналогичным образом Suki Assistant [<https://www.suki.ai/technology>] автоматизирует создание текстовой части истории болезни, прослушивая разговор врача и пациента во время сбора анамнеза, обследования пациента. Это оптимизирует задачи ведения первичной медицинской документации, освобождая больше времени для непосредственного общения с пациентами [10].

Модель Corti [<https://www.corti.ai/solutions/engage>] — это еще один возможный инструмент в работе врача, который использует генеративный

ИИ для расшифровки диалогов между врачами и пациентами в режиме реального времени. Corti работает на нескольких основных языках. Эта модель способна извлекать важные детали из записанных диалогов, включая конкретные симптомы, упомянутые лекарства и другие важные вопросы, упрощает анализ основных моментов беседы врача с пациентом. Используя полученную информацию, ИИ Corti предоставляет рекомендации по оптимальному ведению пациентов и дальнейшей лечебно-диагностической тактике, используя имеющуюся обширную базу данных [10].

Носимые устройства и управление образом жизни

Развитие носимых устройств и их интеграция в систему здравоохранения привели к появлению нового сектора, известного как Интернет медицинских вещей (Internet of Healthcare Things, IoHT). Типичная IoHT-система состоит из взаимосвязанных интеллектуальных медицинских устройств, которые собирают данные о состоянии пациента и взаимодействуют с медицинской информационной системой. IoHT-система также подключается к облачной платформе, где генерируемые медицинскими устройствами данные собираются, хранятся и анализируются [30].

Медицинские организации активно внедряют алгоритмы ИИ для мониторинга пациентов с различными заболеваниями. Эти алгоритмы позволяют повысить эффективность лечения и в сочетании с различными биометрическими устройствами обеспечивают непрерывный мониторинг жизненно важных показателей у пациентов на дому. Отслеживая тысячи пациентов и корректируя лечение, ИИ помогает врачам принимать обоснованные решения на основе получаемых из носимых устройств данных [30].

Однако важно отметить, что IoHT также создает проблемы, связанные с безопасностью и конфиденциальностью данных. Обеспечение безопасности данных пациентов и установление отраслевых стандартов связи между различными носимыми устройствами являются постоянными проблемами при внедрении IoHT [31]. Эти проблемы может помочь решить децентрализованный (блокчейн-усиленный) ИИ [32].

Виртуальные ассистенты и удаленная работа с пациентами

В настоящее время для виртуальных компьютерных помощников используются различные термины — «виртуальный ассистент», «чат-бот», «диалоговый интерфейс». В общем виртуальные ассистенты — это программные агенты, которые выполняют задачи на основе введенной пользователем информации [33]. G. Sun

и Y. H. Zhou (2023) в своей статье [34] описывают интеграцию чат-ботов с ИИ в систему здравоохранения, уделяя особое внимание их превращению из простых помощников в продвинутых агентов, улучшающих систему ухода за пациентами [34]. R. Nourse et al. (2023) подчеркивают потенциал экосистем из виртуальных ассистентов в предоставлении персонализированной медицинской помощи [35].

Системы удаленной работы с пациентами имеют важные преимущества: доступность медицинской поддержки 24/7, выявление ранних признаков нестандартных ситуаций, уменьшение предвзятости и человеческих ошибок. Вместе с тем в работе A. V. Eriksen et al. (2023) подчеркивается, что чат-боты в качестве виртуальных помощников, несмотря на полезность при принятии решений в сложных клинических случаях, могут иметь существенные недостатки, такие как «чрезмерная самоуверенность», требующая контроля со стороны человека [36].

Примеры практического использования виртуальных ассистентов также многочисленны. Модель Ellen AI [<https://round-spear-8489.typedream.app>] дополняет инструменты генеративного ИИ, в первую очередь ChatGPT. Врачи могут использовать возможности Ellen AI для преобразования письменных инструкций для пациентов в голосовые сообщения. Известно, что ChatGPT имеет определенный потенциал в анализе медицинских данных, поддержке принятия клинических решений, а также в определении и соблюдении плана лечения. Сочетание Ellen AI и ChatGPT открывает многообещающие возможности для улучшения ведения пациентов за счет инновационного голосового взаимодействия и интеллектуального создания медицинской текстовой информации [10]. Программный комплекс Kahun [<https://www.kahun.com/technology>] — это инструмент проверки симптомов различных заболеваний, оснащенный диалоговым чат-ботом, интегрированным с электронной медицинской документацией. Kahun обеспечивает клиническую оценку пациентов, выставляя ранжированные по вероятности диагнозы и помогает более точно определить лечебно-диагностическую тактику на основе данных пациента из медицинской карты, другой электронной медицинской документации [10].

Модель Hippocratic AI [<https://www.hippocraticai.com/benchmarks>] работает в сфере «генеративной эмпатии ИИ», предлагает пациент-ориентированный подход, отдающий приоритет сочувствию, заботе, состраданию и формированию дружественных к пациенту диалогов [10]. Программа Gridspace [<https://resources.gridspace.com>] автоматизирует работу с пациентами, обрабатывая телефонные звонки, отвечая на их во-

просы и выполняя различные административные задачи. Gridspace может работать круглосуточно и без выходных, легко масштабируется, обеспечивает оптимальное взаимодействие с пациентами при приеме входящих звонков и их обзвоне [10].

Модель Abridge [<https://www.abridge.com/our-technology>] предназначена для документирования медицинских диалогов, избавляя пациентов от необходимости детально запоминать разговор с врачом или делать какие-либо письменные записи. Abridge может предоставлять полную текстовую запись разговора, чтобы пациенты могли просмотреть ее позже. Эта система также выделяет важную информацию из диалога и упрощает сложные медицинские термины до более понятного языка [10].

Разработка лекарственных средств

Известно, что классические протоколы разработки лекарственных средств часто основаны на длительных клинических испытаниях, направленных на оценку потенциального воздействия нового соединения на организм человека. Анализируя большое количество информации, алгоритмы ИИ способны выявлять закономерности и тенденции, которые могут ускользнуть от врачей-исследователей. Это может способствовать быстрой идентификации новых биологически активных соединений с минимальными побочными эффектами, превосходящими эффективность классических протоколов [37].

Еще одним важнейшим направлением использования ИИ в разработке новых лекарственных средств является выявление взаимодействий между лекарственными средствами, возникающих при одновременном их применении у одного пациента. ИИ может анализировать обширные наборы данных об известных лекарственных взаимодействиях, а также помогать в оптимизации лечения в рамках персонализированной медицины. Это может позволить разрабатывать индивидуальные планы лечения, снижающие риск побочных реакций [38]. S. H. Chalasani et al. (2023) отмечают, что интеграция ИИ в фармацевтическую практику позволит повысить точность в принятии логистических решений, автоматизации процессов выдачи лекарств [39].

Генерация новых синтетических медицинских данных

Генеративный ИИ может использоваться для создания новых синтетических медицинских данных, взятых из обычной медицинской документации. Считается, что генерация синтетических медицинских данных облегчит доступ к конфиденциальной информации, что еще больше будет способствовать развитию медицинских

технологий [40]. Примером практического использования генеративного ИИ для создания реалистичных синтетических медицинских данных является модель Syntegra Medical Mind [<https://www.syntegra.io/technology>]. Syntegra клинически апробирована на пациентах с деменцией путем синтеза виртуальных групп исследования и продемонстрировала огромный потенциал [41].

Генеративный ИИ в виде Unlearn.AI [<https://www.unlearn.ai/technology>] начал использоваться для создания «цифровых двойников» пациентов. Цифровые двойники могут позволить выявить влияние различных методов лечения на состояние пациента, используя реальные данные помочь разрабатывать персонализированные планы лечения и проводить виртуальные клинические исследования [10]. Кроме того, синтетические цифровые двойники оптимизируют большие клинические исследования, предоставляя информацию без необходимости использования больших контрольных групп. Можно использовать цифровых двойников для моделирования прогрессирования заболевания при различных методах лечения, определяя оптимальный выбор лечения [10].

Медицинское образование

Искусственный интеллект с успехом может использоваться в медицинском образовании. В кратком руководстве, выпущенном ЮНЕСКО в апреле 2023 г., описываются различные возможные варианты применения генеративного ИИ в сфере высшего образования [42]. Многие из этих приложений могут быть адаптированы к высшему медицинскому образованию, санитарно-просветительской работе и даже для обучения пациентов [42].

Благодаря своей способности обобщать сложные концепции, служить интерактивным репетитором и медицинским справочником, системы генеративного ИИ могут улучшить понимание, запоминание и применение студентами медицинских знаний в режиме реального времени [43, 44]. Хотя интеграция чат-ботов с ИИ в медицинское образование дает множество преимуществ, очень важно, чтобы студенты использовали эти инструменты в качестве вспомогательных средств, а не полагались на них полностью. Чат-боты должны быть запрограммированы на ссылки на медицинские ресурсы, основанные на доказательной медицине, и создавать точный и достоверный контент, соответствующий стандартам медицинской науки, рекомендациям по написанию научных статей и принципам медицинской этики [43]. Цифровые двойники пациентов также с успехом могут использоваться в медицинском образовании [45].

В связи с предстоящим широким внедрением ИИ в медицинскую практику крайне важно, чтобы

медицинские вузы адаптировались к использованию этих передовых технологий в своих учебных программах для подготовки будущих специалистов в области здравоохранения [43].

Обсуждение

На сегодняшний день использование ИИ претерпевает бурное развитие во всех сферах человеческой деятельности. Системы ИИ в медицине могут помочь врачам сформулировать предложения по оптимизации принятия клинических и управленческих решений, что приведет к улучшению результатов лечения пациентов и качества медицинских услуг [46, 47]. Анализируя обширные наборы медицинских данных, модели ИИ могут помочь в диагностике и прогнозировании заболеваний, способствуя более раннему их выявлению и разработке персонализированных стратегий лечения. ИИ может помочь рентгенологам в клинической диагностике с интерпретацией медицинских изображений, чтобы повысить точность диагностики и сократить время интерпретации [48]. Используя свою способность понимать сложные молекулярные и биохимические взаимодействия, модели ИИ также могут революционизировать процессы открытия лекарственных препаратов, тем самым ускоряя разработку новых методов лечения [49]. ИИ может служить средством анализа больших массивов данных, полученных от секвенирования микробных геномов. Это позволяет на сегодняшний день улучшить распознавание различных микроорганизмов, диагностику и лечение ряда заболеваний [50].

Помимо повышения эффективности и качества медицинских услуг модели ИИ обладают потенциалом совершить революцию в коммуникации с пациентами. Будучи интерактивными языковыми моделями ИИ, эти системы могут взаимодействовать с пациентами, предоставлять им различные образовательные ресурсы, способствовать более активному участию пациентов и расширению их возможностей в управлении своим здоровьем [51]. Кроме того, способность ИИ оптимизировать оформление медицинской документации представляет собой потенциальный путь облегчения административного бремени, позволяя практическим врачам больше сосредоточиться на ведении пациентов [51].

Искусственный интеллект, в первую очередь генеративный ИИ, готов совершить революцию в медицине в ближайшие годы [52]. Однако уже сейчас видны общие проблемы и возможности генеративного ИИ и связанными с ним инструментами. Такими вопросами являются следующие:

- 1) доверие к генеративному ИИ [53];
- 2) безопасность использования ИИ в клинической работе [54];

3) проблемы регулирования, лицензирования и сертификации ИИ в медицине [55];

4) проблемы конфиденциальности [56];

5) вопросы авторского права и собственности [57];

6) проблемы компетенции [58];

7) будущее ИИ [59].

Доверие к достоверности и качеству результатов работы ИИ необходимо для его успешного внедрения в медицине. Например, ChatGPT известен тем, что может «выдумывать» ложную информацию, изобретая и цитируя несуществующие научные статьи [60]. Это получило название «галлюцинаций ИИ». Генеративный ИИ также склонен к различным формам предвзятости в зависимости от того, как он был обучен, и не всегда может одинаково хорошо работать на разных языках [61]. Эта «непредсказуемость» является основным препятствием на пути к внедрению ИИ [10, 53, 60].

Дискуссия о доверии к ИИ также затрагивает актуальные вопросы его клинической безопасности и надежности. Чтобы обеспечить безопасное медицинское применение, крайне важно иметь генеративный ИИ, прошедший соответствующее обучение на высококачественных медицинских данных с учетом требований доказательной медицины [28, 54].

Несмотря на всеобъемлющий преобразующий потенциал генеративных моделей, их внедрение в область медицины порождает ряд биоэтических проблем. Непрозрачность, присущая некоторым моделям ИИ, включая генеративные модели, вызывает опасения по поводу интерпретируемости создаваемых ими решений, что обуславливает необходимость повышения прозрачности и понятности систем ИИ, используемых в здравоохранении [28].

Существуют проблемы, связанные с клинической оценкой, регулированием и сертификацией ИИ в медицинской сфере. Эти трудности еще больше усугубляются постоянным обновлением медицинских знаний, в связи с чем возникает необходимость в специальном ИИ, который можно постоянно обучать и обновлять. Однако процессы лицензирования и сертификации традиционно занимают значительное время, поэтому к моменту завершения сертификации существует риск внесения существенных изменений в рабочие системы ИИ [55, 62].

Проблема авторского права и интеллектуальной собственности приобретает большое значение в контексте данных, генерируемых ИИ. Этот вопрос становится еще более сложным, когда этот контент основан на материалах, защищенных авторским правом [57]. Также существуют проблемы недостаточной компетенции медработников в вопросах использования ИИ [58].

В Республике Беларусь вопросами исследований и внедрения ИИ занимается Межведомственный исследовательский центр искусственного интеллекта, который создан на базе Объединенного института проблем информатики НАН Беларуси и Института физиологии НАН Беларуси [63]. Центр объединяет усилия специалистов в области медицинских, биологических, информационных, технических и физико-математических наук для создания передовых и конкурентоспособных технологий ИИ и создает условия для выполнения научно-исследовательских проектов в этой области [63]. В Республике Беларусь проводятся научные исследования в ИИ-сфере на мировом уровне [64], развивается национальная платформа искусственного интеллекта BELAI.BY [65].

Будущее ИИ в медицине, как и в целом в других отраслях, видится в увеличении использования новых возможностей ИИ с дальнейшим развитием индивидуальных решений и улучшением пользовательских возможностей [66]. Главными трендами ИИ на ближайшие годы, по мнению исследовательской лаборатории Gartner, являются следующие [67]:

1) развитие генеративного ИИ — более 80 % учреждений внедряют генеративные приложения ИИ в свою операционную среду (на сегодняшний день — менее 5 %);

2) рост использования приложений ИИ на рабочем месте — в ближайшем будущем 60 % сотрудников будут использовать собственные инструменты ИИ для выполнения различных рабочих задач;

3) внедрение ИИ в учреждениях улучшит процессы принятия решений за счет удаления примерно 80 % неточных или ложных данных;

4) рост использования ИИ при написании но-

вых компьютерных программ до 75 %;

5) рост персонализации ИИ — 75 % новых компьютерных программ будет использовать ИИ для создания персонализированных под конкретного пользователя продуктов.

В целом, мы разделяем убеждение большинства исследователей, что ИИ будет играть все более важную роль в медицине. Дальнейшее развитие медицинской науки, практики и образования неразрывно связаны с прогрессом в технологиях ИИ.

Заключение

Существующие на сегодняшний день примеры использования ИИ в клинической практике еще относительно редкие, но их количество растет с каждым днем. Бурное развитие компьютерных технологий привело к появлению ряда проблем, непосредственно связанных с использованием ИИ в различных отраслях человеческой деятельности, таких как проблемы доверия к ИИ, достоверности и надежности сгенерированных данных, безопасности и конфиденциальности использования ИИ. Мы ожидаем, что все эти обсуждаемые проблемы со временем будут постепенно решены, законы и нормативная база продолжают формироваться.

В ближайшие годы мы увидим внедрение новых моделей ИИ, специально и всесторонне обученных с использованием качественных медицинских данных, основанных на доказательной медицине. В связи с существующей угрозой замещения искусственным интеллектом некоторых профессий мы видим, что в последующие годы «врачи, использующие ИИ», заменят «врачей, которые не используют ИИ» [68].

Список литературы / References

- Russell SJ, Norvig P. Artificial intelligence a modern approach. London, 2010, 1132 p.
- Sheikhtaheri A, Sadoughi F, Hashemi Dehaghi Z. Developing and using expert systems and neural networks in medicine: a review on benefits and challenges. *J Med Syst*. 2014;38(9):110
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10916-014-0110-5>
- Michalski RS, Carbonell JG, Mitchell TM. (ed.). Machine learning: An artificial intelligence approach. Springer Science & Business Media, 2013.
DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-12405-5>
- Deo RC. Machine Learning in Medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930.
DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.001593>
- Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(8):500-510.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5>
- Zakhem GA, Motosko CC, Ho RS. How Should Artificial Intelligence Screen for Skin Cancer and Deliver Diagnostic Pre-
- dictions to Patients? *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1383-1384.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.2714>
- Badrulhisham F, Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Spisak T, Vollert J. Machine learning and artificial intelligence in neuroscience: A primer for researchers. *Brain Behav Immun*. 2024;115:470-479.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.11.005>
- Loftus TJ, Tighe PJ, Filiberto AC, Efron PA, Brakenridge SC, Mohr AM, et al. Artificial Intelligence and Surgical Decision-making. *JAMA Surg*. 2020;155(2):148-158.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4917>
- Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. Artificial intelligence—the third revolution in pathology. *Histopathology*. 2019;74(3):372-376.
DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13760>
- Zhang P, Kamel Boulos MN. Generative AI in Medicine and Healthcare: Promises, Opportunities and Challenges. *Future Internet*. 2023; 15(9):286.
DOI: <https://doi.org/10.3390/fi15090286>
- Dale R. GPT-3: What's it good for? *Natural Language*

Engineering. 2021;27(1):113-118.

DOI: <https://doi.org/10.1017/S1351324920000601>

12. Aydın Ö, Karaarslan E. OpenAI ChatGPT Generated Literature Review: Digital Twin in Healthcare. 2022:22-31.

DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4308687>

13. Doan S, Conway M, Phuong TM, Ohno-Machado L. Natural language processing in biomedicine: a unified system architecture overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1168:275-294.

DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0847-9_16

14. Hossain E, Rana R, Higgins N, Soar J, Barua PD, Pisani AR, Turner K. Natural Language Processing in Electronic Health Records in relation to healthcare decision-making: A systematic review. *Comput Biol Med*. 2023;155:106649.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2023.106649>

15. Morris MX, Song EY, Rajesh A, Kass N, Asaad M, Phillips BT. New Frontiers of Natural Language Processing in Surgery. *Am Surg*. 2023;89(1):43-48.

DOI: <https://doi.org/10.1177/00031348221117039>

16. Meskó B, Topol EJ. The imperative for regulatory oversight of large language models (or generative AI) in healthcare. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):120.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00873-0>

17. Thirunavukarasu AJ, Ting DSJ, Elangovan K, Gutierrez L, Tan TF, Ting DSW. Large language models in medicine. *Nat Med*. 2023;29(8):1930-1940.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02448-8>

18. Bobba PS, Sailer A, Pruneski JA, Beck S, Mozayan A, Mozayan S, et al. Natural language processing in radiology: Clinical applications and future directions. *Clin Imaging*. 2023;97:55-61.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2023.02.014>

19. Marinov Z, Jaeger PF, Egger J, Kleesiek J, Stiefel-hagen R. Deep Interactive Segmentation of Medical Images: A Systematic Review and Taxonomy. *arXiv*. 2023;2311.13964.

DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2311.13964>

20. Alowais SA, Alghamdi SS, Alsuehaby N, Alqahtani T, Alshaya AI, Almohareb SN, et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Med Educ*. 2023;23:689.

DOI: <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>

21. Thirunavukarasu AJ, Elangovan K, Gutierrez L, Li Y, Tan I, Keane PA, et al. Democratizing Artificial Intelligence Imaging Analysis with Automated Machine Learning: Tutorial. *Journal of Medical Internet Research*. 2023;25.

DOI: <https://doi.org/10.2196/49949>

22. Schlam I, Saad Menezes MC, Corti C, Tan A, Abuali I, Tolaney SM. Artificial intelligence as an adjunct tool for breast oncologists – are we there yet? *ESMO Open*. 2023;8(5).

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101643>

23. Vorontsov E, Bozkurt A, Casson A, Shaikovski G, Zelenchowski M, Liu S, et al. Virchow: A Million-Slide Digital Pathology Foundation Model. *arXiv*, 28 Oct 2023.

DOI: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2309.07778>

24. Muhiyaddin R, Abd-Alrazaq AA, Househ M, Alam T, Shah Z. The Impact of Clinical Decision Support Systems (CDSS) on Physicians: A Scoping Review. *Stud Health Technol Inform*. 2020;272:470-473.

DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI200597>

25. Hassan N, Slight R, Morgan G, Bates DW, Gallier S, Sapey E, Slight S. Road map for clinicians to develop and evaluate AI predictive models to inform clinical decision-making. *BMJ Health Care Inform*. 2023;30:e100784.

DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjhci-2023-100784>

26. Jiao W, Zhang X, D'souza F. The Economic Value and Clinical Impact of Artificial Intelligence in Healthcare: A Scoping Literature Review. *IEEE Access*. 2023;11:123445-123457.

DOI: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2023.3327905>

27. Wilhelm TI, Roos J, Kaczmarczyk R. Large Language Models for Therapy Recommendations Across 3 Clinical Specialties: Comparative Study. *J Med Internet Res*. 2023;25:e49324.

DOI: <https://doi.org/10.2196/49324>

28. Thapa S, Adhikari S. ChatGPT, Bard, and Large Language Models for Biomedical Research: Opportunities and Pitfalls. *Ann Biomed Eng*. 2023;51(12):2647-2651.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03284-0>

29. Mohsen F, Ali H, El Hajj N, Shah Z. Artificial intelligence-based methods for fusion of electronic health records and imaging data. *Sci Rep*. 2022;12(1):17981.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22514-4>

30. Srivastava J, Routray S, Ahmad S, Waris MM. Internet of Medical Things (IoMT)-Based Smart Healthcare System: Trends and Progress. *Comput Intell Neurosci*. 2022;2022:7218113.

DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7218113>

31. Uysal MP. Machine learning-enabled healthcare information systems in view of Industrial Information Integration Engineering. *Journal of Industrial Information Integration*. 2022;30:100382.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jii.2022.100382>

32. Rumovskaya S, Litvin A. Capabilities of Distributed Artificial Intelligence in Medicine, 5th International Conference on Control Systems, Mathematical Modeling, Automation and Energy Efficiency (SUMMA), Lipetsk, Russian Federation, 2023;424-429.

DOI: <https://doi.org/10.1109/SUMMA60232.2023.10349394>

33. Curtis RG, Bartel B, Ferguson T, Blake HT, Northcott C, Virgara R, Maher CA. Improving User Experience of Virtual Health Assistants: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(12):e31737.

DOI: <https://doi.org/10.2196/31737>

34. Sun G, Zhou YH. AI in healthcare: navigating opportunities and challenges in digital communication. *Front Digit Health*. 2023;5:1291132.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fgth.2023.1291132>

35. Nourse R, Dingler T, Kelly J, Kwasnicka D, Maddison R. The Role of a Smart Health Ecosystem in Transforming the Management of Chronic Health Conditions. *J Med Internet Res*. 2023;25:e44265.

DOI: <https://doi.org/10.2196/44265>

36. Eriksen AV, Møller S, Ryg J. Use of GPT-4 to Diagnose Complex Clinical Cases. *NEJM AI*. 2023;1(1).

DOI: <https://doi.org/10.1056/Alp2300031>

37. Blanco-González A, Cabezon A, Seco-González A, Conde-Torres D, Antelo-Riveiro P, Piñeiro A, Garcia-Fandino R. The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies. *Pharmaceuticals*. 2023;16(6):891.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ph16060891>

38. Qureshi R, Irfan M, Gondal TM, Khan S, Wu J, Hadi MU, et al. AI in drug discovery and its clinical relevance. *Heliyon*. 2023;9(7):e17575.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17575>

39. Chalasani SH, Syed J, Ramesh M, Patil V, Pramod Kumar TM. Artificial intelligence in the field of pharmacy practice: A literature review. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2023;12:100346.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100346>

40. Giuffrè M, Shung DL. Harnessing the power of synthetic data in healthcare: innovation, application, and privacy. *NPJ Digit Med*. 2023;6(1):186.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00927-3>

41. Muniz-Terrera G, Mendelevitsh O, Barnes R, Lesh MD. Virtual Cohorts and Synthetic Data in Dementia: An Illustration of Their Potential to Advance Research. *Front Artif Intell*. 2021;4:613956.

DOI: <https://doi.org/10.3389/frai.2021.613956>

42. Sabzalieva E, Valentini A. ChatGPT and Artificial Intelligence in Higher Education: Quick Start Guide. UNESCO. 2023. [Electronic resource]. [date of access 2023 December 8]. Available from: https://www.iesalc.unesco.org/wp-content/uploads/2023/04/ChatGPT-and-Artificial-Intelligence-in-higher-education-Quick-Start-guide_EN_FINAL.pdf

43. Ghorashi N, Ismail A, Ghosh P, Sidawy A, Javan R. AI-Powered Chatbots in Medical Education: Potential Applications and Implications. *Cureus*. 2023;15(8):e43271.

DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.43271>

44. Nagi F, Salih R, Alzubaidi M, Shah H, Alam T, Shah Z,

- Househ M. Applications of Artificial Intelligence (AI) in Medical Education: A Scoping Review. *Stud Health Technol Inform.* 2023;305:648-651.
DOI: <https://doi.org/10.3233/SHTI230581>
45. Peshkova M, Yumasheva V, Rudenko E, Kretova N, Timashev P, Demura T. Digital twin concept: Healthcare, education, research. *J Pathol Inform.* 2023;14:100313.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100313>
46. Webster P. Six ways large language models are changing healthcare. *Nat Med.* 2023;29(12):2969-2971.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02700-1>
47. Rajpurkar P, Chen E, Banerjee O, Topol EJ. AI in health and medicine. *Nat Med.* 2022;28(1):31-38.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01614-0>
48. Kelly BS, Judge C, Bollard SM, Clifford SM, Healy GM, Aziz A, et al. Radiology artificial intelligence: a systematic review and evaluation of methods (RAISE). *Eur Radiol.* 2022;32(11):7998-8007.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08784-6>
49. Chan HCS, Shan H, Dahoun T, Vogel H, Yuan S. Advancing Drug Discovery via Artificial Intelligence. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40(8):592-604.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.06.004>
50. Sun T, Niu X, He Q, Chen F, Qi RQ. Artificial Intelligence in microbiomes analysis: A review of applications in dermatology. *Front Microbiol.* 2023;14:1112010.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1112010>
51. Sheikh A, Anderson M, Albala S, Casadei B, Franklin BD, Richards M, et al. Health information technology and digital innovation for national learning health and care systems. *Lancet Digit Health.* 2021;3(6):e383-e396.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(21\)00005-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(21)00005-4)
52. Noorbakhsh-Sabet N, Zand R, Zhang Y, Abedi V. Artificial Intelligence Transforms the Future of Health Care. *Am J Med.* 2019;132(7):795-801.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.01.017>
53. Hunter DJ, Holmes C. Where Medical Statistics Meets Artificial Intelligence. *N Engl J Med.* 2023;389(13):1211-1219.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMr2212850>
54. Ellis RJ, Sander RM, Limon A. Twelve key challenges in medical machine learning and solutions. *Intelligence-Based Medicine.* 2022;6:100068.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ibmed.2022.100068>
55. World Health Organization. (2023). Regulatory considerations on artificial intelligence for health. ISBN: 9789240078871 [Electronic resource]. [date of access 2024 January 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240078871>
56. Vo V, Chen G, Aquino YSJ, Carter SM, Do QN, Woode ME. Multi-stakeholder preferences for the use of artificial intelligence in healthcare: A systematic review and thematic analysis. *Soc Sci Med.* 2023;338:116357.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.116357>
57. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Jingwa KA, Okoye OK, John Okah M, et al. Ethical implications of AI and robotics in healthcare: A review. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(50):e36671.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036671>
58. Russell RG, Lovett Novak L, Patel M, Garvey Kim V, Kelly JT, Gretchen JP, et al. Competencies for the Use of Artificial Intelligence-Based Tools by Health Care Professionals. *Acad Med.* 2023;98(3):348-356.
DOI: <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000004963>
59. Wubineh BZ, Deriba FG, Woldeyohannis MM. Exploring the opportunities and challenges of implementing artificial intelligence in healthcare: A systematic literature review. *Urol Oncol.* 2023.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.11.019>
60. McGowan A, Gui Y, Dobbs M, Shuster S, Cotter M, Selloni A, et al. ChatGPT and Bard exhibit spontaneous citation fabrication during psychiatry literature search. *Psychiatry Res.* 2023;326:115334.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115334>
61. Seghier ML. ChatGPT: not all languages are equal. *Nature.* 2023;615(7951):216.
DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00680-3>
62. Yang YC, Islam SU, Noor A, Khan S, Afsar W, Nazir S. Influential Usage of Big Data and Artificial Intelligence in Healthcare. *Comput Math Methods Med.* 2021;2021:5812499.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5812499>
63. Межведомственный исследовательский центр искусственного интеллекта [Электронный ресурс]. [дата обращения 27 января 2024]. Режим доступа: <http://uiip.bas-net.by/intellekt/>
Interdepartmental Research Center for Artificial Intelligence. [Electronic resource]. [date of access 2024 January 27]. Available from: <http://uiip.bas-net.by/intellekt/> (In Russ.).
64. Абламейко С. Искусственный интеллект в Беларуси – история и перспективы. Наука и инновации. 2022;(5):26-31. [дата обращения 27 января 2024]. Режим доступа: <https://innosfera.belnauka.by/jour/article/download/62/61>
65. Ablameyko S. Artificial intelligence in Belarus: history and prospects. *Science and Innovations.* 2022;(5):26-31. [date of access 2024 January 27]. Available from: <https://innosfera.belnauka.by/jour/article/download/62/61> (In Russ.).
66. Платформа Искусственного Интеллекта [Электронный ресурс]. [дата обращения 27 января 2024]. Режим доступа: <https://belai.by/>
Artificial Intelligence Platform [Electronic resource]. [date of access 2024 January 27]. Available from: <https://belai.by/> (In Russ.).
67. Wang F, Preininger A. AI in Health: State of the Art, Challenges, and Future Directions. *Yearb Med Inform.* 2019;28(1):16-26.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1677908>
68. Gartner Top 10 Strategic Technology Trends for 2024 [Electronic resource]. [date of access 2024 January 12]. Available from: <https://www.gartner.com/en/articles/gartner-top-10-strategic-technology-trends-for-2024>
69. Sabry Abdel-Messih M, Kamel Boulos MN. ChatGPT in Clinical Toxicology. *JMIR Med Educ.* 2023;9:e46876.
DOI: <https://doi.org/10.2196/46876>

Информация об авторах / Information about the authors

Литвин Андрей Антонович, д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней № 3, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9330-6513>
e-mail: aalitin@gmail.com

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: gsmu@gsmu.by

Andrey A. Litvin, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases No. 3, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9330-6513>
e-mail: aalitin@gmail.com

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: gsmu@gsmu.by

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

Румовская София Борисовна, к.т.н., доцент, старший научный сотрудник, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Калининградский филиал, Калининград, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-8890>

e-mail: sophiyabr@gmail.com

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

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

Sophiya B. Rumovskaya, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Senior Researcher, Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Kaliningrad Branch, Kaliningrad, Russia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7115-8890>

e-mail: sophiyabr@gmail.com

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer, 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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Литвин Андрей Антонович

e-mail: aalitin@gmail.com

Andrey A. Litvin

e-mail: aalitin@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 15.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.01.2024

Принята к публикации / Revised 19.02.2024

УДК 544.18

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Сравнительная оценка биологической активности кверцетиноподобных соединений

Д. О. Цымбал

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить степень проявления антиоксидантных, онкопротекторных, противовоспалительных свойств кверцетиноподобных соединений ряда флавоноидов на основе сравнительного анализа комплексообразующей активности кислородсодержащих функциональных групп.

Материалы и методы. Анализ и систематизация литературных данных, рационалистический метод моделирования свойств молекулярных систем.

Результаты. Показана целесообразность определения структурной идентичности отдельных участков молекул различных флавоноидов для последующего определения степени корреляции их биологических свойств.

Заключение. Сопоставление биологических свойств веществ растительного происхождения в сочетании с применением новейших методов экстракции поможет ускорить создание лекарственного препарата на этапе получения новой активной субстанции.

Ключевые слова: флавоноиды, вторичные метаболиты, моделирование свойств молекулярных систем, кверцетин, антиоксидант, цитостатик, онкопротектор

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Цымбал Д.О. Сравнительная оценка биологической активности кверцетиноподобных соединений. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):18–28. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Comparative evaluation of the biological activity of quercetin-like compounds

Denis O. Tsymbal

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the degree of manifestation of antioxidant, oncoprotective, anti-inflammatory properties of quercetin-like compounds of a number of flavonoids based on a comparative analysis of the complexing activity of oxygen-containing functional groups.

Materials and methods. Analysis and systematization of literary data, a rationalistic method of modeling the properties of molecular systems.

Results. The expediency of determining the structural identity of separate sections of molecules of various flavonoids for the subsequent determination of the degree of correlation of their biological properties is shown.

Conclusion. Comparison of biological properties of substances of plant origin in combination with application of the latest extraction methods will help to accelerate drug development at the stage of obtaining a new active substance.

Keywords: flavonoids, secondary metabolites, modeling properties of molecular systems, quercetin, antioxidant, cytostatic, oncoprotector

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Tsymbal DO. Comparative evaluation of the biological activity of quercetin-like compounds. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):18–28. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-02>

Введение

Растительные лекарственные средства (ЛС) сегодня вызывают повышенный интерес у фармацевтов и биохимиков. Алкалоиды, флавоноиды и полифенольные соединения растительного происхождения (они же — вторичные метаболиты) все чаще используются в качестве биологически активных субстанций [1–5].

Интересным применением растительных ЛС является борьба с резистентностью микроорганизмов к синтетическим антибиотикам [3, 6–8]. Для гуманитарной медицины это интересно сразу в нескольких аспектах: резистентность к синтетическому ЛС не обязательно обуславливает такую же резистентность к естественному ЛС при наличии расхождений в участках молекул, не формирующих активный/рецептивный центр, но отвечающих за конформационные, индуктивные и мезомерные эффекты в молекуле в целом [9–12]; для сельского хозяйства фитобиотик является единственной альтернативой применению все больших доз синтетических антибиотиков. Последние при нарушениях технологического процесса и/или ввиду таутомерии, и/или ввиду естественно выработанной резистентности накапливаются в мягких тканях животных и, попадая в организм человека, приводят к дополнительной токсической нагрузке на печень и иммунную систему [13–15]. Определение возможности применения вторичных метаболитов растений, в частности флавоноидов, для биоинженерии, профилактической и лечебной медицины является основой научной идеи данного исследования.

Цель исследования

Проанализировать опубликованные результаты применения вторичных метаболитов растений, в частности флавоноидов. Выделить структурные элементы молекул различных веществ, отвечающих за идентичные свойства, интересные в медицинском аспекте. Определить степень проявления различных свойств кверцетиноподобных соединений ряда флавоноидов на основе сравнительного анализа комплексобразующей активности кислородсодержащих функциональных групп.

Материалы и методы

Поиск информации проводился в базах данных Pubmed, National Library of Medicine, Human Metabolome Database, DrugBank Online, Brenda, Elibrary с ограничениями по дате публикации и типу статьи. Предпочтение отдавалось публикациям, чьи показатели индексированы в международных базах (РИНЦ, WebofScience). Используемые поисковые термины: «флавоноиды,

фитобиотики», «флавоноиды, медицина», «флавоноиды, биологически активные вещества», «flavonoids phytobiotics», «flavonoids medicine», «flavonoids biologically active substances», а также: апигенин, акацетин, кемпферол, эрманин, изорамнецин, кверцетин, рутин, пиноцебрин, пиностробин, катехин, лютеонин и др. (на русском и английском языках). На первом этапе отбора материала из общего числа публикаций исключены дублирующие статьи и статьи, не соответствующие цели исследования. На втором этапе статьи прошли полнотекстовое изучение. Рассматривались публикации не старше 5 лет. Критерии исключения были те же, что и на первом этапе.

Результаты и обсуждение

В настоящее время производство лекарственного растительного сырья из культивируемых лекарственных растений значительно отстает в своем развитии от потребностей фармацевтической промышленности, здравоохранения, животноводства и других социально ориентированных отраслей хозяйства.

Лекарственные растения составляют особую группу объектов исследования. С одной стороны, они интересны благодаря своей биологической активности, с другой — из-за низкого уровня изученности. Расширение спектра применения лекарственных фитопрепаратов и продуктов функционального питания с антиоксидантными свойствами, высокоэффективных в фармакологическом отношении и не обладающих токсическим влиянием на организм, является важным элементом устойчивого развития как профилактической медицины, так и лечебной. Однако изучение строения молекул растительных биологически активных веществ (БАВ) может помочь найти вещества с оптимальными структурными элементами не только для профилактики, но и для более интенсивно развивающегося направления в Беларуси — биоинженерии. Именно это направление позволяет сделать любое лечение более эффективным, диагностику — более точной, а жизнь больных — более комфортной. Существует и обратная связь: наличие выделенных и очищенных от примесей флавоноидов с точно известным строением начинает активно использоваться в биоинженерии [16–25].

Согласно базам данных Pubmed и Elibrary, количество публикаций по теме обзора за последние 10 лет возросло в 5–12 раз. Это во многом объясняется появлением новых методов экстракции вторичных метаболитов. В частности, передовым на сегодняшний день является метод сверхкритической флюидной экстракции. Он позволяет относительно просто выделить

любое вещество из любого растения, не разрушив молекулу, а методы газовой и жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии позволяют установить точный состав и строение молекулы [26–28].

Описанные технические и информационные возможности позволяют исследователю еще на

начальных этапах работы провести теоретический анализ рабочего вещества на соответствие целям эксперимента [26–28].

Базовой молекулярной системой для анализа в данном исследовании был выбран кверцетин (рисунок 1).

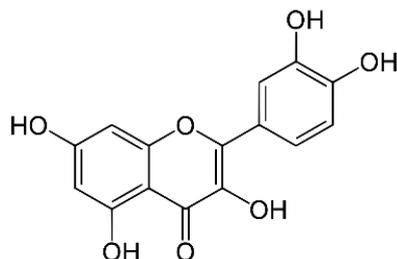


Рисунок 1. Структурная формула кверцетина
Figure 1. The structural formula of quercetin

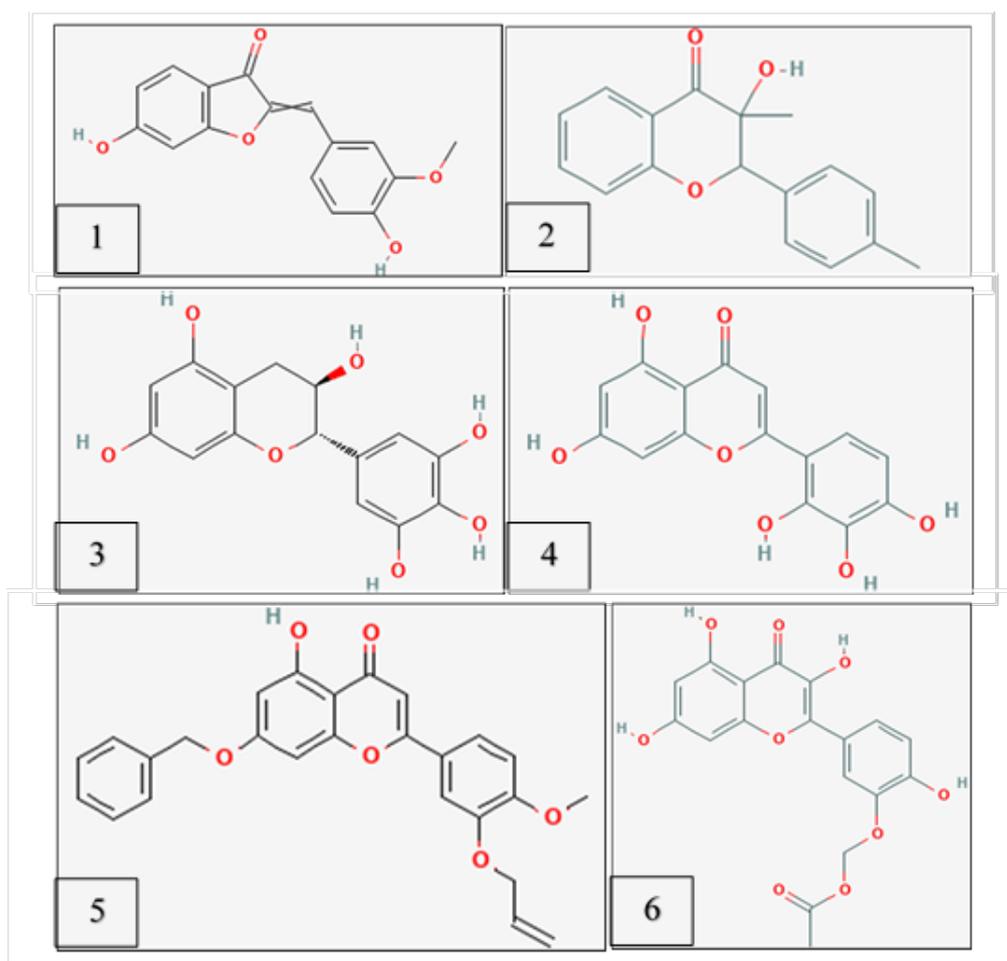


Рисунок 2. Сходные с кверцетином вещества:
1) 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene)benzofuran-3(2h)-one [36]; 2) 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone [37];
3) (-)-Gallocatechin [38]; 4) 2',3',4',5,7-Pentahydroxyflavone [39];
5) 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-enoxyphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one [40];
6) [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]methyl acetate [41]

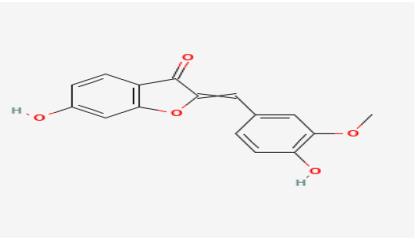
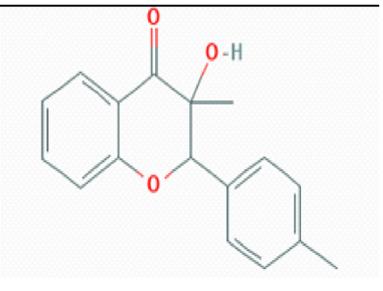
Figure 2. Related compounds to quercetin

В начале исследования необходимо выделить описанные и подтвержденные свойства веществ выборки. Стандартный (для автора) алгоритм действий начинается с изучения информации в базе PubChem. В ней содержится сводная информация из разных международных баз, включая ссылки на литературные источники, подтверждающие ту или иную характеристику. В большинстве случаев ссылки отправляют в базу PubMed. Если вещество хорошо изучено, то этого будет достаточно. В противном случае рекомендуется перейти на сайт National Library of Medicine [42]. Используя при поиске фильтр «All Databases», можно провести поиск ссылок на вещество сразу по 35 различным базам биомедицинского направления. Описанные в статьях

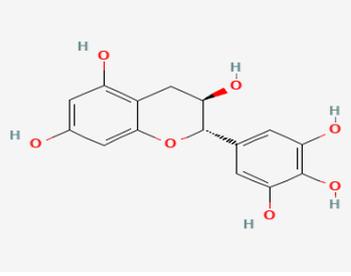
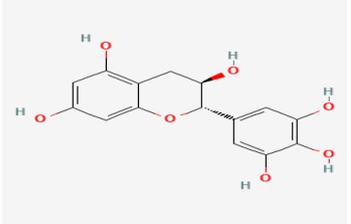
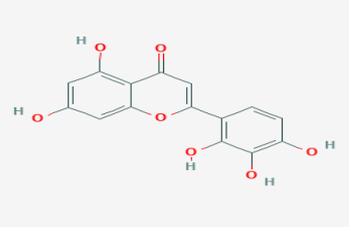
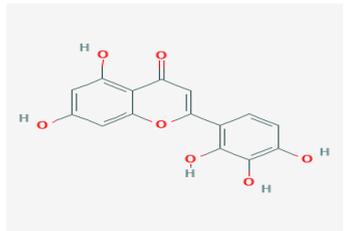
свойства и механизмы влияния вещества на метаболизм наиболее информативно проверять по базе The Human Metabolome Database (HMDB) [43], которая также во многом является сводной. Биохимические и фармакологические характеристики отлично описаны в DrugBank Online [44]. Чаще всего флавоноиды оказывают свое влияние на метаболизм клетки через один или несколько ферментов, потому завершающим этапом сбора информации является уточнение функций энзима(ов) и определение конкретных метаболических путей, изменяемых веществом [45].

Сводная информация по выбранным веществам представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сводная характеристика флавоноидов
Table 1. Summary characteristics of flavonoids

Название: 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene)benzofuran-3(2h)-one			
Синонимы: 6-hydroxy-2-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-1-benzouran-3-one; 6,4'-dihydroxy-3'-methoxyaurone			
1		Свойство: онкопротектор, антипролиферативный эффект	[46, 47]
		Клетки: хрусталика, гепатоциты, аденокарциномы молочной железы человека, карциномы шейки матки, раковые клетки Caco-2, MCF7 и A594	
		Механизм: индуктор	
		Энзим: 1.6.5.5 NADPH-хинон редуктаза	
МП: Цинковый фермент, специфичный для NADPH. Катализирует одноэлектронное восстановление некоторых хинонов, причем лучшими субстратами являются орто-хиноны 1,2-нафтохинон и 9,10-фенантренинон. Дикумарол и нитрофурантоин являются конкурентными ингибиторами по отношению к субстрату хинона. Свободнорадикальный продукт семихинона может быть неферментативно восстановлен до гидрохинона или окислен обратно до хинона в присутствии O ₂ . У некоторых млекопитающих фермент в избытке содержится в хрусталике глаза, где он идентифицируется с белком зета-кристаллином.		[45]	
Название: 3-hydroxy-3-methyl-2-(4-methylphenyl)-2H-chromen-4-one			
Синонимы: 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone			
2		Свойство: стимулятор роста волос	[45, 48]
		Клетки: кератиноциты	
		Механизм: ингибитор активатора плазминогена урокиназного типа (uPA)	
		Энзим: 3.4.21.73 урокиназа (uPA) (эндопептидаза)	
МП: Фермент в основном выступает инициатором процесса фибринолиза. Его основная функция — активация плазмина, что позволяет использовать его как эффективного тромболитического агента при легочной эмболии и локальных тромбозах. Урокиназа также является онкомаркером при раке мочевого пузыря и ЖКТ (некоторые опухоли усиливают экспрессию фермента).			

Окончание Таблицы 1
Table 1.

Название: (2S,3R)-2-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)chroman-3,5,7-triol			
Синонимы: (-)-Gallocatechin; ent-gallocatechin			
3		<p>Свойство: противовоспалительное/тотальное</p> <p>Клетки: легких, почек, печени</p> <p>Механизм: ингибитор экспрессии факторов воспаления (IL-1α, TNF-α, IL-4 и IL-10); ингибитор ферментов</p> <p>Энзим: 1.1.1.44 фосфоглюконат дегидрогеназа; 1.3.1.9 еноилредуктаза; 1.1.1.146 11-бета-гидроксистероид-дегидрогеназа</p>	[45, 49, 50]
	МП: Галлокатехин значительно снижает уровень факторов воспаления и системную воспалительную реакцию, вызванную цитокиновым штормом. Через ингибирование ферментов влияет на метаболизм глутатиона, пентозофосфатный путь, синтез жирных кислот, метаболизм ксенобиотиков цитохромом P-450 и на синтез стероидных гормонов.		
		<p>Свойство: противовирусное</p> <p>Клетки: вирус SARS-CoV-2 Mpro</p> <p>Механизм: ингибитор</p> <p>Энзим: протеаза вируса</p>	[45, 49]
МП: В случае с вирусом SARS-CoV-2 ^{Mpro} метаболические пути еще не выяснены.			
Название: 5,7-dihydroxy-2-(2,3,4-trihydroxyphenyl)chromen-4-one			
Синонимы: 2',3',4',5,7-pentahydroxyflavone, Morin			
4		<p>Свойство: противовоспалительное.</p> <p>Клетки: гепатоциты, весь организм.</p> <p>Механизм: реагент для H₂O₂; индуктор ферментов</p> <p>Энзим: 1.11.1.6 каталаза; 1.15.1.1 супероксиддисмутаза; 1.11.1.9 глутатион пероксидаза; 3.1.1.7 ацетилхолинэстераза (ингибируется!)</p>	[45, 51, 52-54]
	МП: Морин проявляет комплексное действие на метаболизм: снижает в клетках концентрацию активных форм кислорода (в частности перекиси водорода) и одновременно активирует ключевые ферменты антиоксидантной защиты.		
		<p>Свойство: онкопротекторное</p> <p>Клетки: рака молочной железы MCF-7, ЖКТ, яичников, матки</p> <p>Механизм: ингибитор</p> <p>Энзим: 3.4.24.35 гелатиназа-В/желатиназа-В (матриксная металло протеиназа-9); 3.4.21.73 урокиназа (uPA) (эндопептидаза); 3.1.1.7 ацетилхолинэстераза</p>	[45,55-57]
МП: Морин оказывает разностороннее действие: ингибируя некоторые ферменты, он сохраняет целостность тканей (особенно соединительной), что даже просто механически может тормозить метастазирование при наличии опухоли, а активация антиоксидантной системы способствует апоптозу раковых клеток.			

Примечание. МП — метаболический путь.

Из собранной информации видно, что 4 вещества (№ 1 — 6,4-dihydroxy-3-methoxyaurone; № 2 — 3,4-Dimethyl-3-hydroxyflavanone; № 3 — (-)-Gallocatechin; № 4 — Morin) оказались достаточно изученными и проявляют антиоксидантные и онкопротекторные свойства [45–57]. Вещества № 5 — 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-енохуphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one и № 6 — [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl)phenoxy]methyl acetate) известны, но в таблице не включены, так как в публикациях не встречаются, потому считаются еще неизученными.

Из вышеизложенного следует, что антиоксидантные свойства связаны со способностью молекул взаимодействовать с ферментами 1-го класса — оксидоредуктазами. Большая часть данных ферментов регулируется аллостерически и/или просто за счет конформационных эффектов веществами-донорами протонов водорода. Дегидрирование у таких веществ, как правило, идет по группе O—H. В каждом из представленных образцов такие группы присутствуют, однако важно не только наличие группы, но и степень поляризации связи в ней. Она, в свою очередь, зависит от перераспределения электронных плотностей в молекуле под действием электроотрицательностей каждого атома

и создаваемых всем этим перемещением индуктивных эффектов [9–12].

Структурно из всей группы выгодно выделяются вещества № 3 и 4 (рисунок 3). В их В-кольцах сразу несколько гидроксильных групп, конкурирующих за электроны π-системы и создающих тем самым повышенную поляризацию связей O—H (индуктивным эффектом). В веществе № 4 особенно выделяется гидроксогруппа в 4-м положении В-кольца, так как поляризация ее связи будет сильнее всего подвержена влиянию мезомерного эффекта молекулы по сопряженным π-связям. Гидроксогруппы А-колец этих веществ также могут формировать антиоксидантные свойства, однако поляризация их связей будет ниже. Нез изученное вещество № 6 также имеет гидроксогруппу в 4-м положении В-кольца, она также подвержена мезомерному эффекту по сопряженным π-связям, а поляризация связи O—H будет усиливаться индуктивным напряжением, возникающим из-за насыщенного кислородом радикала в 3-м положении. Так что можно сделать обоснованное предположение о наличии слабых антиоксидантных свойств у № 6. Эта гипотеза подтверждается наличием тех же групп в тех же локациях у кверцетина, чьи свойства доказаны [29–34].

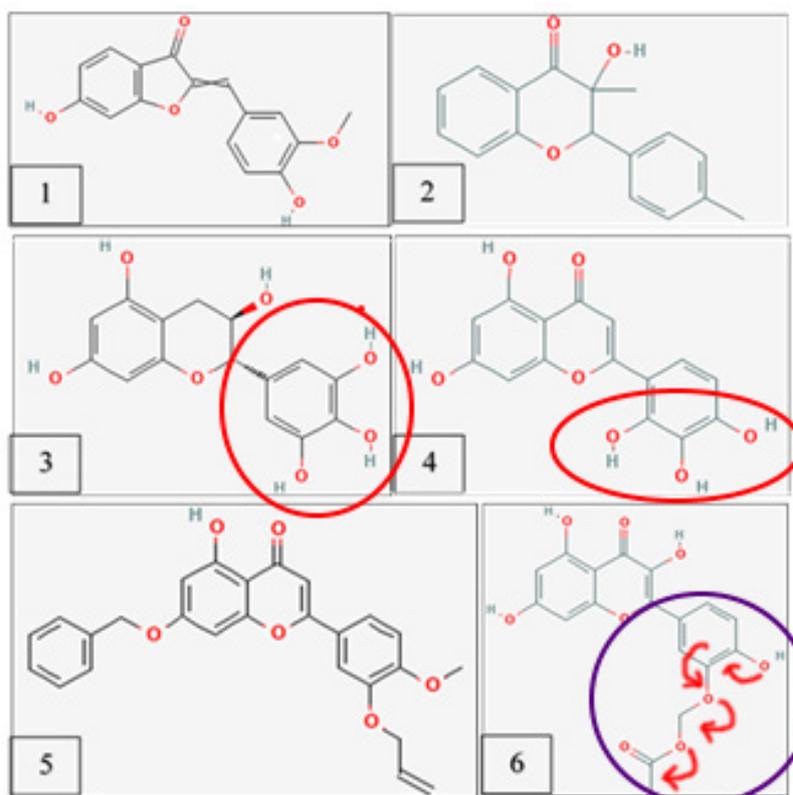


Рисунок 3. Группы атомов, формирующие антиоксидантные свойства
Figure 3. Groups of atoms forming antioxidant properties

Онкопротекторные свойства связаны с возможностью ингибирования ферментов 3-го класса — гидролаз. Эти энзимы осуществляют разрыв внутримолекулярных связей в субстрате путем присоединения H_2O , подразделяются на 13 подклассов и широко представлены ферментами пищеварительной системы (пепсин, амилаза, липаза и др.) и лизосомальными энзимами. Все они работают в разных условиях и с разными субстратами и на первый взгляд общих элементов не имеют. Однако многие из этих ферментов являются сложными и для своей активации требуют не только кофермента, но и кофактора. Последние представлены ионами металлов, которые удерживаются в молекуле белка сла-

быми координационными связями. Элиминация иона с молекулы фермента приводит к сильным конформационным изменениям и инактивации всего энзима. Данный процесс достаточно легко осуществляется группой атомов, выделенной у веществ № 4 и 5 (рисунок 4). У этих двух веществ можно ожидать достаточные яркие свойства ингибиторов металлоферментов. Наличие только гидроксогрупп не гарантирует проявления свойства ингибитора из-за электромагнитного и пространственного влияния водорода, но при наличии одной или нескольких карбонильных групп рядом с гидроксильной существенно повышает вероятность связывания иона металла.

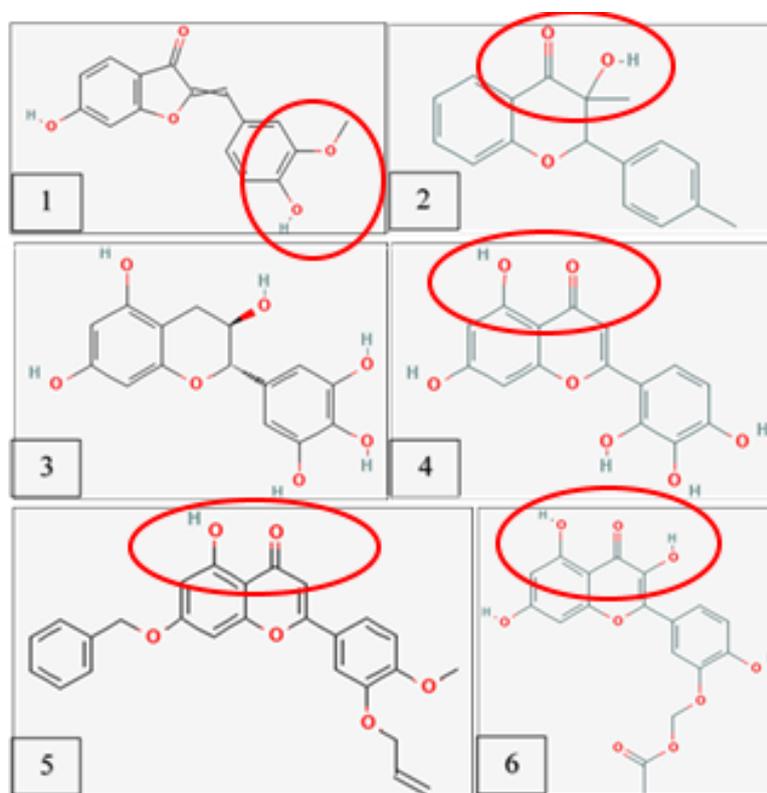


Рисунок 4. Группы атомов, формирующие онкопротекторные свойства
Figure 4. Groups of atoms forming oncoprotective properties

Вещество 3,4>-Dimethyl-3-hydroxyflavanone (№ 2) также имеет необходимую группу, однако поляризация связи $O-H$ будет снижена присутствием метил-радикала, который по сути является донором электронов и может затруднять образование координационной связи с металлом.

Еще более слабым ингибитором можно считать вещество 6,4>-dihydroxy-3>-methoxyaureone (№ 1). Если связывание иона и возможно, то однозначно при очень жестких и определенных условиях. А вот неизученное вещество № 6 имеет

максимальные возможности для притягивания и удержания у себя ионов металлов. Среди всех шести образцов он мог бы показать наиболее яркие свойства ингибитора металлоферментов, не уступающие свойствам кверцетина. Необходимо помнить, что онкопротекторные свойства флавоноидов и близких по строению веществ осуществляются в основном путем замедления пролиферации раковых клеток. Однако этот же механизм возможно использовать и в борьбе с бактериями и некоторыми вирусами. Главное — знать ключевые ферментативные системы [3, 5–12].

Заключение

Показана возможность применения рационалистического метода систематического анализа информационных источников для первичного (теоретического) определения свойств веществ на примере биологически активных вторичных метаболитов растений. Данный подход позволяет на этапе получения новой активной субстанции

сделать выборку наиболее отвечающих целям эксперимента веществ, что поможет экономить как время исследователя, так и затраченные ресурсы. Учитывая интенсивное развитие методов экстракции и структурного анализа, данный метод представляется все более актуальным на этапе подготовки научного проекта.

Список литературы / References

- Катибина И.С. Перспективы использования вторичных метаболитов высших растений в биофармации. Физико-химическая биология: материалы VIII международной научной интернет-конференции, Ставрополь, 30 ноября 2020 года. 2020;32-35. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44579004>
- Katibina IS. Prospects for the use of secondary metabolites of higher plants in biopharmaceuticals. Physico-chemical Biology: Proceedings of the VIII International Scientific Internet Conference, Stavropol, November 30, 2020. 2020;32-35. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44579004> (In Russ.).
- Костюк В.А. Фотозащитные механизмы кожи и возможности их коррекции вторичными метаболитами растений. Международный научно-исследовательский журнал. 2022;3-1(117):186-197. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.117.3.034>
- Kostyuk VA. Photoprotective mechanisms of the skin and the possibility of their correction by secondary metabolites of plants. *International Research Journal*. 2022;3-1(117):186-197. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.117.3.034>
- Шуваева Г.П., Свиридова ТВ, Мещерякова ОЛ, Дробных ВЭ. Вторичные метаболиты антимикробного действия. Актуальная биотехнология. 2020;3(34):44. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50033022>
- Shuvaeva GP, Sviridova TV, Meshcheryakova OL, Fractional VE. Secondary metabolites of antimicrobial action. *Current biotechnology*. 2020;3(34):44. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50033022> (In Russ.).
- Джабраилов Ю.М. Лекарственные растения: влияние факторов внешней среды на содержание вторичных метаболитов. Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. 2022;(9):108-112. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50085694>
- Dzhabrailov HUME. Medicinal plants: the influence of environmental factors on the content of secondary metabolites. *Bulletin of the Kursk State Agricultural Academy*. 2022;(9):108-112. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=50085694> (In Russ.).
- Гасанов М. Роль вторичных метаболитов растений в защите организма человека от вирусных инфекций. Шаг в науку: материалы IV научно-практической конференции молодых ученых (II всероссийской), Москва, 18 декабря 2020 года. 2020;652-655. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44433200>
- Hasanov M. The role of secondary plant metabolites in protecting the human body from viral infections. *Step into science: Materials of the IV Scientific and Practical Conference of Young Scientists (II All-Russian)*, Moscow, December 18, 2020. 2020;652-655. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44433200> (In Russ.).
- Буданова Е.В., Горленко К.Л., Киселев Г.Ю. Вторичные метаболиты растений: механизмы антибактериального действия и перспективы применения в фармакологии. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(5-6):69-76.
- Budanova EV, Gorlenko KL, Kiselyov GYU. Secondary metabolites of plants: mechanisms of antibacterial action and prospects of application in pharmacology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(5-6):69-76. (In Russ.).
- Андрюков Б.Г., Михайлов В.В., Беседнова Н.Н. Антимикробная активность вторичных метаболитов морских бактерий. Антибиотики и Химиотерапия. 2019;64(7-8):44-55. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100044>
- Andriukov BG, Mikhailov BB, Besednova NN. Antimicrobial activity of secondary metabolites of marine bacteria. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(7-8):44-55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100044>
- Баранова А.А., Алферова В.А., Коршун В.А., Тюрин А.П. Антибиотики из экстремофильных микромицетов. Биоорганическая химия. 2020;46(6):593-665. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0132342320060020>
- Baranova AA, Alferova VA, Korshun VA, Tyurin AP. Antibiotics from extremophilic micromycetes. *Bioorganic chemistry*. 2020;46(6):593-665. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31857/S0132342320060020>
- Reeve SM, Lombardo MN, Anderson AC. Understanding the structural mechanisms of antibiotic resistance sets the platform for new discovery. *Future Microbiol*. 2015;10(11):1727-1733. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.78>
- Rostock L, Driller R, Grätz S, Kerwat D, von Eckardstein L, Petras D, et al. Molecular insights into antibiotic resistance - how a binding protein traps albicidin. *Nat Commun*. 2018 Aug 6;9(1):3095. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05551-4>
- Zhang W, Fisher JF, Mobashery S. The bifunctional enzymes of antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Oct;12(5):505-511. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.06.013>
- Stojković V, Noda-Garcia L, Tawfik DS, Fujimori DG. Antibiotic resistance evolved via inactivation of a ribosomal RNA methylating enzyme. *Nucleic Acids Res*. 2016 Oct 14;44(18):8897-8907. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw699>
- Галяутдинова Г.Г., Босьяков В.И., Шангараев Н.Г., Егоров В.И. Контроль остатков кормового антибиотика в сырье и продуктах животного происхождения. Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства. 2018;(20):348-351. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284>
- Galyautdinova GG, Bosyakov VI, Shangaraev NG, Egorov VI. Control of feed antibiotic residues in raw materials and animal products. *Topical issues of improving the technology of production and processing of agricultural products*. 2018;(20):348-351. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284> (In Russ.).
- Левин И.В., Иванченко О.Б. Анализ проблемы остаточного количества антибиотиков в продукции животного происхождения. Безопасность и качество сельскохозяйственного сырья и продовольствия: сб. статей Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 16 декабря 2020 года. 2020;208-211. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=36275284>

Levin IV, Ivanchenko OB. Analysis of the problem of the residual amount of antibiotics in animal products. Safety and quality of agricultural raw materials and food: Collection of articles of the All-Russian Scientific and Practical Conference, Moscow, December 16, 2020. 2020;208-211. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44545105> (In Russ.).

15. Чаплыгина О.С., Подлегаева Т.В. Гигиеническая оценка загрязненности продукции животного происхождения антибиотиками методом ВЭЖХ-МС/МС. Национальная Ассоциация Ученых. 2020;58-3(58):28-31. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45631869>

Chaplygina OS, Podlegaeva TV. Hygienic assessment of contamination of animal products with antibiotics by HPLC-MS/MS. *National Association of Scientists*. 2020;58-3(58):28-31. date of access 2023 January 30]. Available from: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45631869> (In Russ.).

16. Шимановский Н.Л. Получение и производство современных лекарственных средств растительного происхождения с помощью биоинженерии. Сборник докладов XIV международного биотехнологического форума «РОСБИО-ТЕХ-2020», Москва, 17-19 ноября 2020 года. 2020;19-23. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44426461_11172463.pdf

Shimanovsky NL. Obtaining and manufacturing of modern herbal medicines using bioengineering. Collection of reports of the XIV International Biotechnology Forum "ROSBIO-TECH-2020", Moscow, November 17-19, 2020. 2020;19-23. [date of access 2023 January 30]. Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_44426461_11172463.pdf (In Russ.).

17. Крысова М.А. Совершенствование методов клеточной биоинженерии лекарственного растения лапчатка белая для получения флавоноидов и других продуктов целевого медицинского назначения. Инновации в пищевой биотехнологии: сборник тезисов VII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, Кемерово, 14 мая 2019 года. 2019;344-346. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244849>

Krysova MA. Improving the methods of cellular bioengineering of the medicinal plant lapchatka belaya for the production of flavonoids and other products of targeted medical use. Innovations in food biotechnology: a collection of abstracts of the VII International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists, Kemerovo, May 14, 2019. 2019;344-346. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38244849> (In Russ.).

18. Китаева М.П., Аксенов А.А., Федотчева Т.А. Цитотоксическая активность экстрактов, полученных из интактного растения и клеточных культур *Podophyllum peltatum*, в отношении клеток рака шейки матки. *Химико-фармацевтический журнал*. 2022;56(3):29-33.

DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-29-33>

Kitaeva MP, Aksenov AA, Fedotcheva TA. Cytotoxic activity of extracts obtained from an intact plant and *Podophyllum peltatum* cell cultures against cervical cancer cells. *Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2022;56(3):29-33. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2022-56-3-29-33>

19. Роговский В.С., Мельников М.В., Матюшин А.И., Шимановский Н.Л. Влияние полифенолов и стероидов на продукцию интерлейкина-6 опухолевыми клеточными линиями HeLa и K562. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2022;85(11):14-18.

DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18>

Rogovsky VS, Melnikov MV, Matyushin AI, Shimanovsky NL. The effect of polyphenols and steroids on the production of interleukin-6 by tumor cell lines HeLa and K562. *Experimental and clinical pharmacology*. 2022;85(11):14-18. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2022-85-11-14-18>

20. Демидчик В.В. 100 лет кафедре клеточной биологии и биоинженерии растений БГУ: краткая историческая справ-

ка. Клеточная биология и биотехнология растений: тезисы докладов III Международной научно-практической конференции, Минск, 24-27 мая 2022 года. 2022;16-17. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48627148>

Demidchik VV, 100 years of the Department of Cell Biology and Plant Bioengineering of BSU: a brief historical reference. Cell Biology and Plant biotechnology: abstracts of the III International Scientific and Practical Conference, Minsk, May 24-27, 2022. 2022;16-17. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48627148> (In Russ.).

21. Филипцова Г.Г., Юрин В.М., Соколик А.И., Демидчик В.В. К 90-летию кафедры клеточной биологии и биоинженерии растений биологического факультета БГУ. Журнал Белорусского государственного университета. Биология. 2018;(2):3-10. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36715706>

Filipitsova GG, Yurin VM, Sokolik AI, Demidchik BB. To the 90th anniversary of the Department of Cell Biology and Plant Bioengineering of the Biological Faculty of BSU. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2018;(2):3-10. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36715706> (In Russ.).

22. Zeng X, Xi Y, Jiang W. Protective roles of flavonoids and flavonoid-rich plant extracts against urolithiasis: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(13):2125-2135. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1439880>

23. Nabavi SM, Šamec D, Tomczyk M, Milella L, Russo D, Habtemariam S, et al. Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnol Adv*. 2020 Jan-Feb;38:107316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.005>

24. Lou H, Hu L, Lu H, Wei T, Chen Q. Metabolic Engineering of Microbial Cell Factories for Biosynthesis of Flavonoids: A Review. *Molecules*. 2021 Jul 27;26(15):4522.

DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26154522>

25. Liskova A, Šamec M, Koklesova L, Samuel SM, Zhai K, Al-Ishaq RK, et al. Flavonoids against the SARS-CoV-2 induced inflammatory storm. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jun;138:111430.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111430>

26. Алексеев Е.С., Алентьев А.Ю., Белова А.С. Сверхкритические флюиды в химии. Успехи химии. 2020;89(12):1337-1427.

DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4932>

Alekseev EU, Alentyev A Yu, Belova AS. Supercritical fluids in chemistry. *Advances in chemistry*. 2020;89(12):1337-1427. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR4932>

27. Chengyuan Q, Dan Z, Fahuan G. Modelling of continuous supercritical fluids extraction to recover fatty and volatile oil from Traditional Chinese Medicinal materials. *The Journal of Supercritical Fluids*. 2022;180:105456.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105456>

28. Jha AK, Sit N. Extraction of bioactive compounds from plant materials using combination of various novel methods: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2022;119:579-591. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.11.019>

29. Artykov AA, Yagolovich AV, Dolgikh DA, Kirpichnikov MP, Trushina DB, Gasparian ME. Death Receptors DR4 and DR5 Undergo Spontaneous and Ligand-Mediated Endocytosis and Recycling Regardless of the Sensitivity of Cancer Cells to TRAIL. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 30;9:733688.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.733688>

30. Шинкарев А.Д. Клеточные механизмы действия флавоноидов *Salvia verticillata* L. на цитокин TRAIL. Известия Российской военно-медицинской академии. 2018;37(1)S1-2:382-384. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501>

Shinkarev AD. Cellular mechanisms of action of flavonoids *Salvia verticillata* L. On the CYTOKINE TRAIL. *News of the*

- Russian Military Medical Academy. 2018;37(1)S1-2:382-384. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501> (In Russ.).
31. Албегова Д.З., Павлова С.И., Дибирова Г.О. Модифицированный биофлавоноид подавляет пролиферацию человеческих мононуклеаров. Российский иммунологический журнал. 2014;8(3(17)):250-253. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37171501>
- Albegova DZ, Pavlova SI, Dibirova GO. The modified bioflavonoid suppresses the proliferation of human mononuclears. *Russian Immunological Journal*. 2014;8(3(17)):250-253. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22813050> (In Russ.).
32. Hosseini A, Razavi BM, Banach M, Hosseinzadeh H. Quercetin and metabolic syndrome: A review. *Phytother Res*. 2021 Oct;35(10):5352-5364. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7144>
33. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24061123>
34. Shen P, Lin W, Deng X, Ba X, Han L, Chen Z, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021 Jun 23;12:689044. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689044>
35. Кверцетин: Родственные соединения с аннотацией. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343#section=Related-Records>
- Quercetin: Related Compounds with Annotation. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280343#section=Related-Records> (In Russ.).
36. 6-гидрокси-2-(4'-гидрокси-3'-метоксибензилиден) бензофуран-3(2H)-он: [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/625109>
- 6-Hydroxy-2-(4'-hydroxy-3'-methoxybenzylidene) benzofuran-3(2h)-one: [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/625109> (In Russ.).
37. 3,4'-диметил-3-гидроксифлаванон. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9816836>
- 3,4'-Dimethyl-3-hydroxyflavanone. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9816836> (In Russ.).
38. (-)-галлокатехин. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9882981>
- (-)-Gallocatechin. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9882981> (In Russ.).
39. 2',3',4',5,7-Пентагидроксифлаван. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18471844>
- 2',3',4',5,7-Pentahydroxyflavone. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18471844> (In Russ.).
40. 5-гидрокси-2-(4-метокси-3-проп-2-эноксифенил)-7-фенилметоксихромен-4-он. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248>
- 5-Hydroxy-2-(4-methoxy-3-prop-2-enoxyphenyl)-7-phenylmethoxychromen-4-one. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248> (In Russ.).
41. [2-гидрокси-5-(3,5,7-тригидрокси-4-оксохромен-2-ил) фенокси]метилацетат. [Электронный ресурс]. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. Пабхим. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/25182460>
- [2-Hydroxy-5-(3,5,7-trihydroxy-4-oxochromen-2-yl) phenoxy]methyl acetate. [Electronic resource]. National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. PubChem. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/19049248> (In Russ.).
42. Национальные институты здравоохранения. Национальная медицинская библиотека. Национальный центр биотехнологической информации. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- National Institutes of Health. National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> (In Russ.).
43. Инновационный центр метаболомики. База данных метаболома человека (HMDB). [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://hmdb.ca/>
- The Metabolomics Innovation Centre. The Human Metabolome Database (HMDB). [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://hmdb.ca/> (In Russ.).
44. Банк лекарственных средств онлайн. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://go.drugbank.com/>
- DrugBank Online. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://go.drugbank.com/> (In Russ.).
45. БРЕНДА: Комплексная информационная система по ферментам. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 январь 30]. Режим доступа: <https://www.brenda-enzymes.org/index.php>
- BRENDA: The comprehensive enzyme information system. [Electronic resource]. [date of access 2023 January 30]. Available from: <https://www.brenda-enzymes.org/index.php> (In Russ.).
46. Jang DS, Park EJ, Hawthorne ME, Vigo JS, Graham JG, Cabieses F, et al. Potential cancer chemopreventive constituents of the seeds of *Dipteryx odorata* (tonka bean). *J Nat Prod*. 2003 May;66(5):583-587. DOI: <https://doi.org/10.1021/np020522n>
47. Rao S, Chinkwo KA, Santhakumar AB, Blanchard CL. Inhibitory Effects of Pulse Bioactive Compounds on Cancer Development Pathways. *Diseases*. 2018 Aug 3;6(3):72. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases6030072>

48. Nagasawa A, Wakisaka E, Kidena H, Nomura T, Hotta M, Taguchi H, et al. t-Flavanone Improves the Male Pattern of Hair Loss by Enhancing Hair-Anchoring Strength: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Mar;6(1):59-68.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0101-1>
49. Xiao, T, Cui, M, Zheng, C et al. Both Baicalein and Gallic acid Effectively Inhibit SARS-CoV-2 Replication by Targeting M^{pro} and Sepsis in Mice. *Inflammation*. 2022;45:1076-1088.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-021-01602-z>
50. Shin ES, Park J, Shin JM, Cho D, Cho SY, Shin DW, et al. Catechin gallates are NADP⁺-competitive inhibitors of glucose-6-phosphate dehydrogenase and other enzymes that employ NADP⁺ as a coenzyme. *Bioorg Med Chem*. 2008 Apr 1;16(7):3580-3586.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.030>
51. Zhang R, Kang KA, Piao MJ, Maeng YH, Lee KH, Chang WY, et al. Cellular protection of morin against the oxidative stress induced by hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact*. 2009 Jan 15;177(1):21-27.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2008.08.009>
52. Mondal S, Das S, Mahapatra PK, Saha KD. Morin encapsulated chitosan nanoparticles (MCNPs) ameliorate arsenic induced liver damage through improvement of the antioxidant system and prevention of apoptosis and inflammation in mice. *Nanoscale Adv*. 2022;4(13):2857-2872.
DOI: <https://doi.org/10.1039/d2na00167e>
53. Ishola IO, Awogbindin IO, Olubodun-Obadun TG, Oluwafemi OA, Onuelu JE, Adeyemi OO. Morin ameliorates rotenone-induced Parkinson disease in mice through antioxidation and anti-neuroinflammation: gut-brain axis involvement. *Brain Res*. 2022 Aug 15;1789:147958.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.147958>
54. Calfio C, Gonzalez A, Singh SK, Rojo LE, Maccioni RB. The Emerging Role of Nutraceuticals and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;77(1):33-51.
DOI: <https://doi.org/10.3233/jad-200443>
55. Lee KS, Nam GS, Baek J, Kim S, Nam KS. Inhibition of TPA-induced metastatic potential by morin hydrate in MCF-7 human breast cancer cells via the Akt/GSK-3 β /c-Fos signaling pathway. *Int J Oncol*. 2020 Feb;56(2):630-640.
DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2020.4954>
56. Gor R, Saha L, Agarwal S, Karri U, Sohani A, Madhavan T, et al. Morin inhibits colon cancer stem cells by inhibiting PUM1 expression in vitro. *Med Oncol*. 2022 Oct 12;39(12):251.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01851-4>
57. Xu M, Zhang Y. Morin Inhibits Ovarian Cancer Growth through the Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway. *Anticancer Agents Med Chem*. 2019;19(18):2243-2250.
DOI: <https://doi.org/10.2174/1871521409666191014164742>

Информация об авторе / Information about the author

Цымбал Денис Олегович, преподаватель кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsybal, lecturer of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6420-3884>
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Цымбал Денис Олегович
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Denis O. Tsybal
e-mail: Gvidyan@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 10.01.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 29.03.2023

Принята к публикации / Revised 19.02.2024

УДК 616.33/34-07:[616.98:578.834.1]:004

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-03>

Нерешенные вопросы применения методов визуализации при COVID-19-ассоциированном поражении желудка и кишечника

А. М. Юрковский, М. А. Бойко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Систематизировать и проанализировать данные о применении методов визуализации при COVID-19-ассоциированных поражениях желудка и кишечника.

Материалы и методы. Проведен анализ публикаций в системах PubMed, EMBASE и Web of Science в период 2020–2023 гг., описывающих случаи применения методов визуализации у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19-ассоциированных поражений желудочно-кишечного тракта.

Результаты. Определены наиболее часто встречающиеся при абдоминальной визуализации признаки COVID-19-ассоциированного поражения желудка и кишечника, оценена их инцидентность и ориентировочная диагностическая значимость.

Заключение. Применение компьютерной томографии и ультрасонографии для диагностики COVID-19-ассоциированного поражения желудка и кишечника сдерживается отсутствием четких представлений относительно чувствительности, специфичности и прогностической ценности описанных ранее лучевых признаков поражения желудочно-кишечного тракта. Кроме того, отсутствует четкий алгоритм применения методов визуализации при COVID-19-ассоциированном абдоминальном болевом синдроме. Решение указанных вопросов позволит оптимизировать применение методов визуализации и сократить время диагностического поиска.

Ключевые слова: желудочно-кишечные проявления COVID-19, абдоминальная визуализация

Вклад авторов. Юрковский А.М., Бойко М.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнялась в рамках проекта НИР «Разработать алгоритм прогнозирования пост-COVID-19 ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей», ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки». Сроки выполнения с 01.01.2022 по 31.12.2024.

Для цитирования: Юрковский АМ, Бойко МА. Нерешенные вопросы применения методов визуализации при COVID-19-ассоциированном поражении желудка и кишечника. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):29–33. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-03>

Unresolved issues in the use of imaging techniques in COVID-19-associated lesions of the stomach intestine

Alexei M. Yurkovskiy, Maryna A. Boika

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To systematize and analyze data on the use of imaging techniques in COVID-19-associated gastric and intestinal lesions.

Materials and methods. An analysis of publications in PubMed, EMBASE and Web of Science systems was carried out in the period 2020-2023, describing the use of imaging techniques in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19-associated gastrointestinal lesions.

Results. The most frequent signs of COVID-19-associated gastric and intestinal lesions on abdominal imaging were identified, their incidence and approximate diagnostic significance were evaluated.

Conclusion. The use of computed tomography and ultrasonography for the diagnosis of COVID-19-associated gastrointestinal lesions is hampered by the lack of clear ideas regarding the sensitivity, specificity, and prognostic value of the previously described radiologic signs of gastrointestinal lesions. In addition, there is no clear algorithm for the use of imaging methods in COVID-19-associated abdominal pain syndrome. The solution of these issues will optimize the use of imaging methods and reduce the time of diagnostic search.

Keywords: *gastrointestinal manifestations in COVID-19, abdominal imaging*

Author contributions. Yurkovskiy A.M., Boika M.A.: research concept and design, collecting material, 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. The work was performed within the framework of the research project "To develop an algorithm for predicting post-COVID-19 associated pathology based on the study of clinical, laboratory and functional parameters", State program of scientific research 4 "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental Aspects of Medical Science". Due dates from 01.01.2022 to 31.12.2024.

For citation: Yurkovskiy AM, Boika MA. *Unresolved issues in the use of imaging techniques in COVID-19-associated lesions of the stomach intestine. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):28–33. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-03>*

Введение

Согласно литературным данным, признаки поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19 выявляются у 11,4–61,1 % пациентов (рвота — у 20–35–63 %, диарея — у 20–25–75 %) [1–6]. При этом у 20,3 % пациентов перечисленные выше признаки поражения ЖКТ были ведущими, а у 14,2 % пациентов — первыми [3]. Примечательно, что у части пациентов, не имевших ранее (т. е. до заболевания COVID-19) признаков поражения ЖКТ, в течение последующих 6 месяцев отмечались различные постморбидные функциональные нарушения ЖКТ [4]. Выходит, что необходимость применения компьютерной томографии (КТ) и ультрасонографии (УСГ) возникает не только в острый период, но и в последующие (как минимум) 6 месяцев.

И здесь возникает вопрос, а знаем ли мы вообще, насколько описанные ранее лучевые симптомы поражения ЖКТ специфичны для COVID-19 (тем более что в большинстве случаев они были выявлены у пациентов с тяжелым течением заболевания [7, 8, 9]). Ответа на этот вопрос в настоящее время нет, как и нет ответа на вопрос, какие изменения желудка и кишечника следует ожидать на диагностических изображениях в постморбидном периоде у пациентов, перенесших COVID-19. Ведь механизмы поражения ЖКТ при COVID-19 разнообразны (прямое повреждение вирусом, нарушение центральной и периферической нервной регуляции, иммунотромботический синдром, персистенция вируса в ЖКТ, индукция вирусом аутоиммунных реакций, гуморальные нарушения, нарушение микробно-тканевого комплекса кишечника и проницаемости кишечного барьера и пр.) [10, 11, 12], а значит, разнообразными будут и изменения на диагностических изображениях.

Отсюда и необходимость в анализе имеющейся на данный момент информации о случаях применения методов визуализации при COVID-19-ассоциированных поражениях ЖКТ (в

частности желудка и кишечника), поскольку это позволит получить представление о состоянии проблемы и наметить пути ее решения.

Цель исследования

Систематизировать и проанализировать данные о применении методов визуализации при COVID-19-ассоциированных поражениях желудка и кишечника.

Материалы и методы

Проведен анализ публикаций в системах PubMed, EMBASE и Web of Science в период 2020–2023 гг., описывающих случаи применения методов визуализации для диагностики поражения ЖКТ у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19. Использованы следующие поисковые термины: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «abdominal imaging findings in COVID-19», «abdominal sonography in COVID-19», «intestinal ultrasound in COVID-19» — без каких-либо языковых ограничений. Основным источником сведений служили полнотекстовые научные публикации, отобранные в соответствии с вышеприведенными поисковыми запросами. Всего было отобрано 23 оригинальные публикации (в том числе 2 систематических обзора).

Результаты и обсуждение

Компьютерная томография. Наиболее частым клиническим показанием для проведения КТ брюшной полости и таза при COVID-19 была боль в животе [7, 13, 14]. При этом те или иные признаки поражения ЖКТ выявлялись по одним данным в 25 % [15], по другим — в 31 % случаев [7], а в 48,1 % каких-либо изменений со стороны органов брюшной полости не обнаруживалось [14].

Наиболее частой (по одним данным — в 29 % случаев [7], по другим — 15 % случаев [17]) находкой при КТ было утолщение стенки тонкой (по одним данным — в 12 % случаев [9],

по другим — 26,7 % случаев [17]) и толстой кишки (по одним данным — в 5 % случаев [9], по другим — 20 % случаев [17]). Примечательно, что утолщение стенки тонкой кишки наблюдалось исключительно у пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии [7, 9, 18]. Следует также отметить, что у некоторых пациентов (в 6,7 % случаев) было отмечено наличие так называемого симптома «гармошки» [17] (т. е. КТ-паттерна, возникающего благодаря контрасту между утолщенной гиперденсной слизистой оболочкой и гиподенсной подслизистой пластинкой). К слову, указанный признак неспецифичен для COVID-19 и может иметь место при ряде других патологических состояний (колите инфекционного происхождения, неспецифическом язвенном колите, при ишемии толстой кишки).

Ишемия кишечника, судя по целому ряду публикаций, является второй по частоте находкой при КТ (7,1 %) [14]. Косвенным ее КТ-признаком у пациентов с COVID-19 является визуализация толстостенной, отечной и расширенной толстой кишки (> 3 см) [19].

Наличие кишечного пневматоза или газа в воротной вене также предполагает ишемию кишечника [7, 14, 17–20]. Правда, интерпретировать пневматоз в таких ситуациях следует с осторожностью, поскольку его возникновение может быть следствием и искусственной вентиляции легких у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [19].

Вышеперечисленные КТ-признаки поражения кишечника при COVID-19 в значительной мере взаимосвязаны, поскольку помимо непосредственного воздействия вируса на эпителиальные клетки кишечника через рецепторы ACE2 (рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа) [10] имеет место и прямое поражение эндотелия сосудов (как артериальных, так и венозных) с артериальным микро-, макротромбозом и/или венозной окклюзией [14, 16, 17, 18, 20]. Поэтому неудивительно, что при COVID-19 нередко выявляются случаи мезентериального тромбоза с сопутствующим расширением просвета и утолщением стенки кишечника (такие КТ-признаки предполагают раннюю мезентериальную ишемию [17, 19, 21]). Впрочем, встречается и такой вариант КТ-паттерна, при котором имеет место выраженное истончение стенки тонкой кишки с сопутствующим пневматозом, причем без очевидных КТ-признаков артериального тромбоза (это уже вариант, предполагающий острую артериальную мезентериальную ишемию) [17]. Объяснить его своеобразие можно артериальным макротромбозом, приводящим к инфаркту кишечника.

Заполненный жидкостью кишечник был третьей по частоте находкой при КТ (6,2 %) у паци-

ентов с COVID-19 [14] (у пациентов с диареей этот признак встречался чаще — в 43 % случаев [7]). Признак этот неспецифичный и встречался, как правило, в сочетании с вышеперечисленными [7, 8, 14, 17, 18].

Ультрасонография. Ультрасонография (УСГ), по мнению некоторых авторов, неспецифична, имеет низкую чувствительность и если что и позволяет выявить в кишечнике, то только ослабление перистальтики и внутрипросветное накопление содержимого (стаз) [18]. Однако данное утверждение спорное, поскольку авторы не приводят каких-либо аргументов, подтверждающих их точку зрения. Хотя интересно было бы узнать, почему изменения (например утолщение стенки), выявляемые при КТ, нельзя увидеть при УСГ. Ведь данные морфологических исследований говорят о том, что изменения стенки кишки при COVID-19 часто локализуются именно в тех отделах, которые вполне доступны УСГ (в 41 % случаев — в нисходящем отделе толстой кишки, в 41% случаев — в сигмовидной кишке и в 75 % случаев — в прямой кишке) [22]. Поэтому при грамотном применении УСГ позволяет не только выявить признаки воспалительных изменений в кишечнике (в 72,5 % случаев), но и повлиять на выбор тактики лечения у 80,5 % пациентов [23]. Кстати, согласно данным этих же авторов, утолщение (6,0 [2,0; 10,0] мм) стенки толстой кишки выявлялось у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением ЖКТ в 75 % случаев.

Впрочем, УСГ позволяет выявлять и более тонкие (причем не встречающиеся при другой патологии) изменения стенки толстой кишки: гипозоногенные участки (локально расположенные или распространенные) в толще слизистой оболочки (эпителиальной, собственной и мышечной пластинок) и подслизистой основы. Патоморфологическим субстратом этих изменений является лимфоидный инфильтрат, состоявший из скопления Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117) [22]. Примечательно, что данный признак был выявлен только у пациентов с COVID-19, а это значит, что его использование позволит существенно повысить точность УСГ-диагностики COVID-19-ассоциированных поражений желудка и кишечника.

Что касается рекомендуемой некоторыми авторами доплерографии [16], то ее применение при COVID-19 выглядит оправданным только в случае наличия клинических проявлений, предполагающих венозный или артериальный тромбоз. Но даже при наличии указанных клинических проявлений оценка зоны интереса может оказаться проблематичной (наиболее частая причина — отсутствие акустического окна).

Заключение

Методами визуализации, способными дать диагностически значимую информацию при COVID-19-ассоциированном поражении ЖКТ, являются КТ и УСГ. Однако применение указанных методов визуализации в широкой клинической практике сдерживается отсутствием четких представлений относительно чувствительности, специфичности и прогностической ценности описанных ранее КТ- и УСГ-признаков поражения ЖКТ

при COVID-19. Кроме того, отсутствует четкий алгоритм применения КТ и УСГ при COVID-19-ассоциированном абдоминальном болевом синдроме, что приводит к значительному количеству (48,1 % случаев) неинформативных КТ-исследований. Есть основания полагать, что решение указанных вопросов позволит оптимизировать применение методов визуализации и, как следствие, сократить время диагностического поиска.

Список литературы / References

- Rodríguez-Lago I, Ramírez de la Piscina P, Elorza A, Merino O, de Zárate JO, Cabriada JL. Characteristics and prognosis of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 pandemic in the Basque Country (Spain). *Gastroenterology*. 2020;159(2):781-783. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.043>
- Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(12):1362-1388. DOI: <https://doi.org/10.1093/trstmh/traab042>
- Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: a multi-center cohort study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):765-767. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>
- Trottein F, Sokol H. Potential causes and consequences of gastrointestinal disorders during a SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*. 2020;32(3):107915. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107915>
- Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997-1001. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology*. 2020; 297(1): E207-E215. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201908>
- Abdelmohsen MA, Alkandari BM, Gupta VK, ElBeheiry AA. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed COVID-19 intensive care patients. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020;51(1):198. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00317-9>
- Horvat N, Pinto PV, Araujo-Filho JD, Santos JM et al. Abdominal gastrointestinal imaging findings on computed tomography in patients with COVID-19 and correlation with clinical outcomes. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100326>
- Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(3):39-44. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>
- Grinevich VB, Kravchuk YuA. Diseases of the digestive organs and COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):39-44. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar76269>
- Groff A, Kavanaugh M, Ramgobin D, McClafferty B, Aggarwal CS, Golamari R, et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know. *Ochsner Journal*. 2021; 21(2):177-180. DOI: <https://doi.org/10.31486/toj.20.0086>
- D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(8):1663-1672. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
- Goldberg-Stein S, Fink A, Paroder V, Kobi M, Yee J, Chernyak V. Abdominopelvic CT findings in patients with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Abdom Radiol*. 2020;45(9):2613-2263. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02669-2>
- Singh P, Singh SP, Verma AK, Raju SN, Parihar A. A Systematic Review of abdominal imaging findings in COVID-19 patients. *Visc Med*. 2021;37(6):521-532. DOI: <https://doi.org/10.1159/000518473>
- Shiralkar K, Chinapuvvula N, Ocazionez D. Cross-Sectional abdominal imaging findings in patients with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(8): e9538. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.9538>
- Balaban DV, Baston OM, Jinga M. Abdominal imaging in COVID-19. *World J Radiol*. 2021;13(7):227-232. DOI: <https://dx.doi.org/10.4329/wjr.v13.i7.227>
- Patel RK, Chandel K, Mittal S, Tripathy T. Abdominal computed tomography findings among COVID-19 patients with index gastrointestinal manifestations: a preliminary single-center experience. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2021;11(2):76-80. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1346>
- Mavropoulou X, Psoma E, Papachristodoulou F, Pyyrou N, Spanou E, Alexandratou M, et al. Gastrointestinal imaging findings in the era of COVID-19: A Pictorial Review. *Medicina*. 2023;59(7):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59071332>
- Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Acute Mesenteric Ischemia in Severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. *Acad Radiol*. 2020;27(8):1190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.05.016>
- Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 Infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925753-1-e925753-3. DOI: <https://doi.org/10.12659/AJCR.925753>
- Pan L, Mu M, Yang P., Sun Y. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am. J. Gastroenterol*. 2020;115:766-773. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
- Юрковский А.М., Бойко М.А., И. В. Назаренко, С. Л. Ачинович, И.О. Стома COVID-19-ассоциированные изменения желудочно-кишечного тракта: сопоставление данных ультразвуковых и морфологических исследований (пилотное исследование). *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(3):36-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-36-44>
- Yurkovskiy A.M., Boyko M.A., Nazarenko I.V., Achinovich S.L., Stoma I.O. COVID-19-associated changes in the gastrointestinal tract: a comparison of ultrasound and

morphological data: a pilot study. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022;13(3):36-44. (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-36-44>

23. Lu C, Ma C, Ingram RJM, Chan M et al. Innovative care for inflammatory bowel disease patients during the

COVID-19 pandemic: use of bedside intestinal ultrasound to optimize management. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2023;6(1): e1-e6.

DOI: <https://doi.org/10.1093/jcag/gwac006>

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Бойко Марина Александровна, ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-194X>

e-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

Alexei M. Yurkovskiy, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Diagnostics with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Maryna A. Boika, Assistant Lecturer at the Department of Radiation Diagnostics with course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-194X>

e-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Юрковский Алексей Михайлович

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Alexei M. Yurkovskiy

e-mail: yurkovsky@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 03.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 01.12.2023

Принята к публикации / Revised 19.02.2024

УДК: 616.28-008.55-036.12-052

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-04>

Клинико-функциональные характеристики пациентов с хроническим головокружением

Н. В. Галиновская¹, О. В. Нак², А. В. Скачков³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская городская клиническая больница № 4, г. Гомель, Беларусь

³Гомельская университетская клиника – областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Сформировать клинико-функциональную характеристику пациентов с хроническим головокружением.

Материалы и методы. Проведено единовременное одномоментное когортное исследование 32 пациентов с хроническим головокружением (ХГ), среди них 26 женщин и 6 мужчин, средний возраст — 49 [36,5; 51,5] лет. Пациенты были обследованы путем объективного неврологического осмотра, в ходе исследования применялись лабораторные (общий и биохимический анализ крови) и инструментальные (рентгенография, магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование) методы. Также выполнялась проба Барани, проведено нейропсихологическое тестирование. Данные обработаны с применением описательных статистических методов прикладного пакета «Statistica», 10.0.

Результаты. При обследовании пациенты предъявляли жалобы на головокружение (100 %) и шаткость при ходьбе (84 %), провоцируемые преимущественно прерывистыми визуальными стимулами (по 31 %). Субъективный неврологический дефицит у пациентов с ХГ обуславливали кинестетические ощущения нестабильности (34 %), сопровождаемые снижением внимания и памяти (28 %). Объективно в исследуемой группе удлинялась фаза оптокинетического нистагма в пробе Барани — 190 [170; 225] с и снижалось время удержания равновесия в позе Ромберга — 3 [2; 5] с. Для пациентов с ХГ были характерны высокая личностная тревожность — 53 [44; 53] балла и вегетативный дисбаланс по опроснику А. М. Вейна — 42 [40; 44] балла. Нами не выявлено связи ХГ со структурными аномалиями, патологией брахиоцефальных сосудов.

Заключение. Клинико-функциональный статус пациентов с ХГ характеризовался отсутствием очагового поражения нервной системы и небольшим количеством сопутствующих заболеваний, вызывающих головокружение. При этом субъективные ощущения пациентов, лежащие в основе восприятия несуществующих стимулов, приводили к нарушению поддержания вертикального положения тела и, в свою очередь, формировали тревожное расстройство.

Ключевые слова: хроническое головокружение, персистирующее постурально-перцептивное головокружение, нейропсихологическое тестирование, проба Барани

Вклад авторов. Галиновская Н.В.: обработка и интерпретация данных; Нак О.В.: идея и дизайн исследования, набор пациентов, формирование заключения, обработка и интерпретация данных; Скачков А.В.: подбор тематических пациентов, оценка клинической картины, обработка данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Галиновская НВ, Нак ОВ, Скачков АВ. Клинико-функциональные характеристики пациентов с хроническим головокружением. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):34–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-04>

Clinical and functional characteristics of patients with chronic dizziness

Natallia V. Halinouskaya¹, Oksana V. Nak², Aliaksandr V. Skachkou³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel City Clinical Hospital No. 4, Gomel, Belarus

³Gomel University Clinic - Regional Clinical Hospital for Disabled Persons of the World War II, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To form a clinical and functional characterization of patients with chronic dizziness.

© Н. В. Галиновская, О. В. Нак, А. В. Скачков, 2024

Materials and methods. A single one-stage cohort study of 32 patients with chronic dizziness (CD), among them 26 women and 6 men, mean age - 49 [36.5; 51.5] years, was conducted. Patients were examined by objective neurologic examination, laboratory (general and biochemical blood tests) and instrumental (radiography, magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound) methods were used during the study. Barany's test was also performed, and neuropsychological testing was performed. The data were processed using descriptive statistical methods of the application package "Statistica", 10.0.

Results. During the examination, patients complained of dizziness (100%) and shakiness when walking (84%), provoked mainly by intermittent visual stimuli (31% each). Subjective neurological deficit in patients with CD was caused by kinesthetic sensations of instability (34%), accompanied by decreased attention and memory (28 %). Objectively, the phase of optokinetic nystagmus in Barany's test lengthened in the studied group - 190 [170; 225] s and the time of balance retention in Romberg's pose decreased - 3 [2; 5] s. CD patients were characterized by high personality anxiety - 53 [44; 53] points and autonomic imbalance according to the questionnaire of A.M. Vein - 42 [40; 44] points. We did not reveal a connection of CD with structural anomalies, pathology of brachiocephalic vessels.

Conclusion. The clinical and functional status of CD patients was characterized by the absence of focal lesions of the nervous system and a small number of concomitant diseases causing vertigo. At the same time, the patients' subjective sensations underlying the perception of non-existent stimuli led to impaired maintenance of vertical body position and, in turn, formed an anxiety disorder.

Keywords: *chronic dizziness, persistent postural-perceptual dizziness, neuropsychological testing, Barany test*

Author contributions. Halinouskaya N.V.: data processing and interpretation; Nak O.V.: the idea and design of the study, the recruitment of patients, the formation of conclusions, processing and interpretation of data; Skachkou A.V.: selection of thematic patients, assessment of the clinical picture, data processing.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Halinouskaya NV, Nak OV, Skachkou AV. *Clinical and functional characteristics of patients with chronic dizziness. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):34–41. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-04>*

Введение

Хроническое головокружение представляет собой уникальный феномен, который на сегодняшний день не имеет своего места в международной классификации болезней 10-го пересмотра [1]. На основании жалоб пациентов, описывающих ХГ, наиболее часто его можно охарактеризовать как несистемное, представленное нарушением баланса, пресинкоп, синкоп, потемнение в глазах, чувство движения, чувство раскачивания («как в лодке»), падения, промахивания, дезориентация в пространстве, «дурноту» [2, 3, 6]. На сегодняшний день наиболее полно всем этим жалобам отвечает клиническая форма, обозначенная как персистирующее постурально-перцептивное головокружение (ПППГ) [1–3, 5, 6].

Клиническими критериями ПППГ являются:

1. Один или более симптомов головокружения (дисбаланс, неустойчивость, вертиго, нарушение пространственной ориентации) длительно более часа ежедневно в течение одного месяца или периодически в течение трех месяцев непрерывно:

— продолжительность симптомов головокружения составляет более часа. Количество симптомов может увеличиваться или убывать. Проявления головокружения возникают минимум в течение 15 из 30 дней в месяц, более нескольких дней в месяц;

— симптомы могут длиться не весь день.

2. Персистирующие симптомы могут возникать без провокации или с провокацией тремя факторами:

— переходом тела в вертикальное положение из горизонтального;

— совершением активных или пассивных движений, приводящих к изменению положения тела;

— визуальными стимулами [1, 2, 4, 6].

Дополнительными проявлениями ПППГ являются тревога, депрессия, фобии, расстройства поведения (негативизм и осторожность, обсессивно-компульсивное расстройство, деперсонализация), когнитивные нарушения, расстройство сна, нарушение его качества, мигрень.

В патогенезе ПППГ рассматривают участие четырех независимых компонентов: предрасполагающих факторов в виде вестибулярной дисфункции или медикаментозной провокации, наличия тревожных черт личности, дистресса, депрессивных или тревожных расстройств [1, 2, 4–6].

Персистирующее постурально-перцептивное головокружение как нозологическая форма не входит в международную классификацию болезней 10-го пересмотра, в связи с чем использование данной клинической категории в широкой медицинской практике затруднено [5].

Еще одним фактором, затрудняющим работу с пациентами, страдающими ХГ, является много-

образии причин его возникновения, которые не могут быть уложены в критерии ПППГ.

Согласно этиологии ХГ можно подразделять на три подгруппы в зависимости от характера его начала. Выделяют три варианта течения ХГ: с вертиго, с хроническим нарушением равновесия и с неизвестным началом, когда отследить историю появления симптоматики затруднительно [4].

В первом случае при целенаправленном расспросе пациента можно выявить в дебюте ХГ приступы вертиго, обусловленные вестибулярным нейронитом, вестибулярной мигренью, эпизодом доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения, болезнью Меньера, травмой головного мозга в сочетании с сотрясением лабиринтов, вестибулярными пароксизмиями. Пациенты острых клиник с вертиго вспоминают, что в течение последнего года они перенесли эпизод острой респираторной инфекции, после чего у них возникло вертиго, тошнота, рвота, нарушение равновесия в течение недели.

Во втором варианте ХГ начинается исподволь, постепенно и может быть проявлением ряда заболеваний, сопровождающихся хроническим нарушением поддержания баланса коркового генеза, такими как болезнь Паркинсона или синдром паркинсонизма, сосудистые заболевания головного мозга, церебеллярные атаки, нейродегенеративные заболевания центральной нервной системы, аномалии развития краниоспинального перехода. К этой же группе ХГ можно отнести пациентов с соматическими заболеваниями, влияющими на функционирование головного мозга: анемиями, фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией, нарушением функции щитовидной железы, сахарным диабетом, вегетативным дисбалансом, тревожными расстройствами, сопровождающимися гипервентиляционным синдромом, эпилепсией, психическими заболеваниями [4, 5].

Третьим вариантом ХГ является неорганическое головокружение, не имеющее под собой органических причин. К неорганическому головокружению относятся вестибулопатия, двигательная болезнь, высотное головокружение, зрительное головокружение, все варианты психогенного головокружения, ортостатическая реакция, болезнь прекращения движений. Лица с эссенциальным (идиопатическим) вариантом вестибулопатии, как наиболее распространенным, плохо переносят транспорт, качели, лифт, но при этом не имеют нарушений поддержания баланса тела и координации движений. К этой же категории можно отнести зрительно обусловленное головокружение, возникающее при наблюдении за быстро движущимися предметами в результате произвольных движений глаз (осциллопсия).

Близким, но не идентичным феноменом можно считать высотное головокружение, которое обычно относят к психопатологическим феноменам, таким как невротическая акрофобия [5].

Таким образом, феномен ХГ является комплексным и требует дальнейшего изучения, так как при значительном дискомфорте, испытываемым пациентами, врач-специалист не имеет диагностических и терапевтических инструментов для верификации этиологии синдрома ХГ и его коррекции.

Цель исследования

Сформировать клинико-функциональную характеристику пациентов с хроническим головокружением.

Материалы и методы

Исследование зарегистрировано в перечне научно-исследовательских тем государственного учреждения «Белорусский институт системного анализа» «Нейровегетативные проявления при различных формах аномального динамического стереотипа шейного отдела позвоночника различного генеза» (государственная регистрация — № 20192128, дата регистрации — 20.08.2019 г.).

В период 2019–2020 гг., до объявления эпидемии инфекции COVID-19, на базе кафедры неврологии и нейрохирургии с курсами медицинской реабилитации, психиатрии, факультета повышения квалификации и переподготовки учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 4» было проведено исследование, одобренное этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 3). Дизайн исследования — одномоментное, когортное.

Группу пациентов с ХГ составили 32 человека, среди них 26 женщин и 6 мужчин в возрасте 49 [36,5; 51,5] лет. Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие об анонимном использовании медицинских данных в проведении научных исследований. Обследуемые предъявляли жалобы на невращательное головокружение, «дурноту», покачивание при ходьбе, ощущение, что «ведет в сторону», «качает, как в лодке», состояние «как пьяный». Длительность симптомов превышала год и в среднем составила 18 [16; 22] месяцев. Системное вращательное головокружение не встречалось среди пациентов данного исследования.

Распределение диагнозов, которыми было зашифровано ХГ, представлено на рисунке 1.

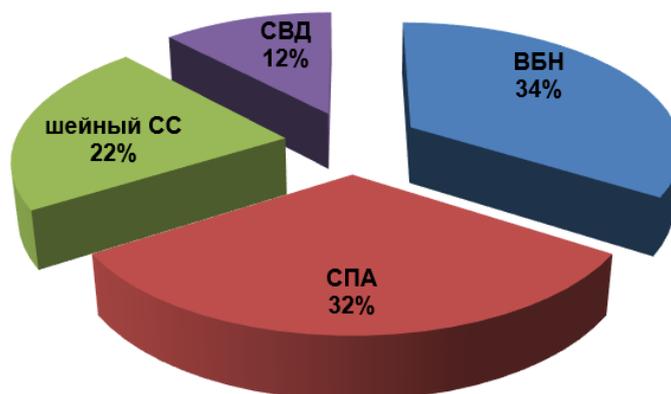


Рисунок 1. Распределение клинических диагнозов у пациентов с ХГ:

СВД — синдром вегетативной дистонии, ВБН — синдром вертебро-базиллярной недостаточности, СПА — синдром позвоночной артерии, шейный СС — задний шейный симпатический синдром (вариация синдрома позвоночной артерии)

Figure 1. Clinical diagnoses in patients with chronic dizziness (CD):

SVD — autonomic dystonia syndrome, VBN — vertebrobasilar insufficiency syndrome, SPA — vertebral artery syndrome, CPSS — cervical posterior cervical sympathetic syndrome (variation of vertebral artery syndrome)

Как следует из представленной диаграммы, в диагностике ХГ мнение врачей-специалистов зачастую склоняется в пользу вертеброгенного генеза головокружения.

На рисунке 2 представлены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания в группе пациентов с ХГ.



Рисунок 2. Распределение сопутствующих заболеваний у пациентов с ХГ:

ВЦКА — вертеброгенная цервикокраниалгия, ШОП — шейный отдел позвоночника, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия

Figure 2. Comorbidities in patients with CD: VCCA — vertebrogenic cervicocranialgia, C-spine — cervical spine, IHD — ischemic heart disease, AH — arterial hypertension

Как следует из представленной выше диаграммы, на первом месте по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний стоит вертеброгенная цервикокраниалгия, на втором — нестабильность позвонков в шейном отделе позвоночника. Остальные заболевания встречались реже.

Все пациенты были осмотрены врачом-неврологом и врачом-терапевтом или врачом общей практики. Пациентам выполняли общий и биохимический анализ крови в рамках госпитализации. Нейропсихологическое исследование

выполнялось посредством заполнения исследователем шкал Mini Mental State Examination (MMSE) [7], шкалы депрессии Бека, опросника Спилбергера – Ханина [8]. Пациент самостоятельно заполнял вегетативный опросник А. М. Вейна [9]. Нейропсихологическое тестирование выполнялось посредством батареи тестов А. Р. Лурии в модификации Л. И. Вассермана [10].

Рентгенологическое исследование шейного отдела позвоночника проводилось на аппарате «Униэксперт» (Республика Беларусь), ультразвуковое исследование брахиоцефальных арте-

рий — на ультразвуковом сканере Hitachi Aloka ARIETTA S70 (Япония), магнитно-резонансная томография — на оборудовании Phillips Intera 1,5 T (Нидерланды).

Данные, собранные от пациентов, заносились в электронную базу данных. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica», 10.0. В нашем исследовании были использованы пакеты описательной статистики, сравнительные исследования не выполнялись. Результаты представлены в виде медианы (Med), верхнего и нижнего квартиля (LQ-UQ).

Результаты и обсуждение

Жалобы пациентов группы лиц с ХГ отражены на рисунке 3.

Как видно на представленной диаграмме, объединяющей жалобой пациентов из обследованной группы являлось ощущение головокружения. Второй по частоте оказалось недовольство поддержанием баланса тела. Все остальные жалобы не превышали границы в 20 %, а общее мышечное напряжение, по нашему мнению, сопутствует шаткости при ходьбе.

Интересным оказалось распределение провоцирующих стимулов, которые запускали ХГ (рисунок 4).

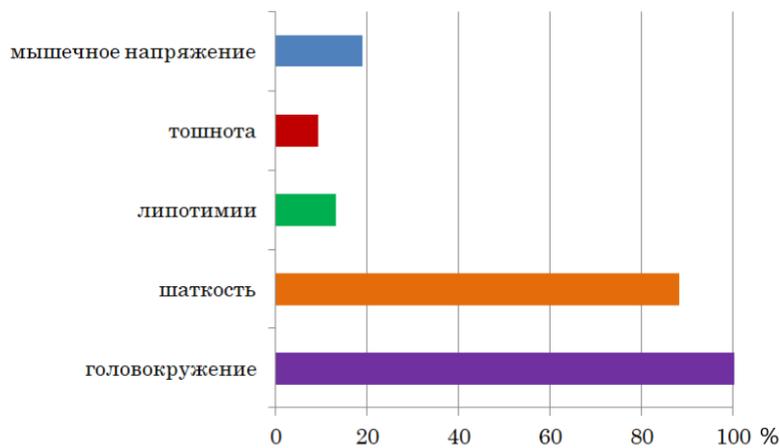


Рисунок 3. Распределение жалоб у пациентов с ХГ
Figure 3. Complaints in patients with CD

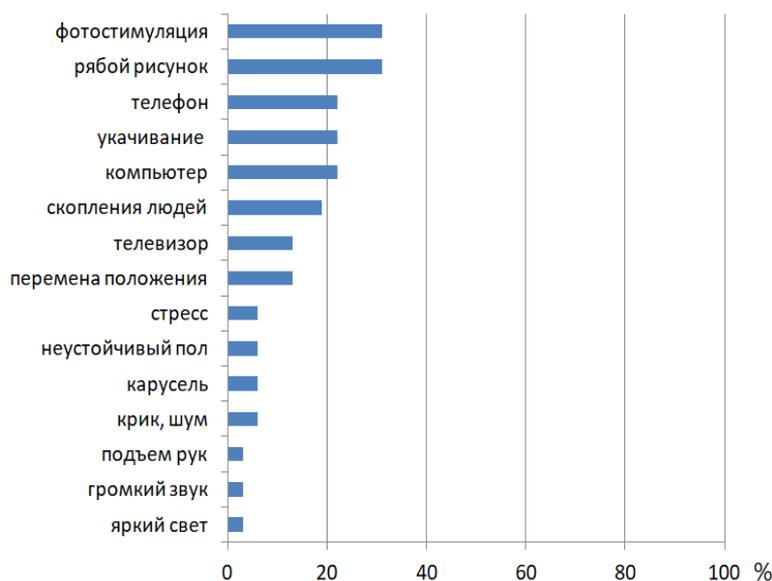


Рисунок 4. Распределение провоцирующих факторов у пациентов с ХГ
Figure 4. Provoking stimuli in patients with CD

Более 60 % пациентов с ХГ не смогли назвать провоцирующий фактор возникновения головокружения. Из оставшихся наиболее часто вызывали дискомфорт мелькание или чередование вспышек света, что было описано ранее как «синдром бакалейной лавки» [4] и рябой рисунок поверхности пола и стен. Эти стимулы хорошо укладываются в критерии диагностики ПППГ. Видимо, посредством тех же механизмов у 22 % пациентов головокружение вызывало использование телефона или просмотр телевизора. У 22 % пациентов имело место качивание в транспорте.

Интересными, с нашей точки зрения, оказались результаты по незначительному влиянию стрессовой ситуации, неустойчивой поверхности опоры (например, при нахождении в общественном транспорте), катании на карусели. Также не оказывали значительного влияния факторы провокации мигренозной боли — громкий крик или звук, подъем рук над головой, яркий свет.

Пациенты также описывали свое состояние посредством предъявления переживаемых ощущений (рисунок 5).

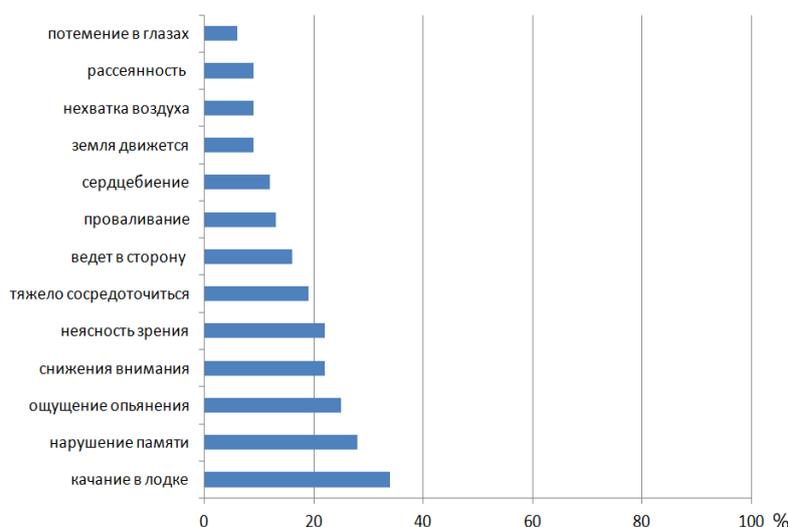


Рисунок 5. Описание ощущений пациентов с ХГ
Figure 5. Description of feelings in patients with CD

Менее 40 % пациентов смогли описать свои ощущения даже при наводящих вопросах исследователя. Среди них наиболее значимыми являлись указания на неустойчивость («качает, как в лодке») и нарушение памяти. Одновременно 30 % пациентов жаловались на состояние, похожее на состояние опьянения.

Практически в одинаковой степени пациентов беспокоили неясность зрения и снижение внимания. Остальные субъективные ощущения встречались с частотой менее 10 %.

Резюмируя сказанное, можно утверждать, что субъективные ощущения у пациентов с ХГ можно определить как кинестетические галлюцинации. Особенности нарушения памяти и внимания требуют дальнейшего уточнения.

Неврологический статус пациентов патологии не выявил. Не было зарегистрировано наличия нистагма или глазодвигательных нарушений. Также ни у одного пациента не было в анамнезе патологии со стороны уха.

По данным шкалы MMSE, у пациентов обследованной группы не выявлено снижения когнитивного статуса: MMSE — 29 [25; 30]. Не выявила значимых нарушений и оценка по шкале депрессии Бека — 3 [2; 5] балла.

Более интересными оказались результаты пробы Барани. После остановки вращения у пациентов сохранялся горизонтальный нистагм с длительностью пробы Барани 190 [170; 225] с, что превышало порог нормальных значений (до 90 с) даже в нижнем quartile. Полученные данные свидетельствуют о нарушении регуляции вестибулярной функции при сохранности периферических механизмов. Снижалось также время возможности стоять, не шатаясь, в позе Ромберга — 3 [2; 5] с (при норме более 6 с).

Кроме того, высокие цифры были получены при заполнении опросника А. М. Вейна — 42 [40; 44] балла (в норме — до 18 баллов) и по шкалам личностной тревожности — 53 [44; 53] балла опросника Спилбергера – Хани-

на (в норме — до 30 баллов), реактивной тревожности — 41 [32; 51] (в норме — до 30 баллов).

Выполнение нейропсихологического тестирования позволило детализировать нарушения высших корковых функций. При этом было определено нарушение средней степени автоматизированной речи при пересказе коротких рассказов у 10 % пациентов. В 20 % случаев были определены легкие нарушения понимания речи и логико-грамматических структур. И у 13 % пациентов имели место легкие нарушения лицевого гнозиса [10].

По результатам параклинических методов исследований лабораторные тесты не выявили отклонения от нормы.

По результатам рентгенографии ШОП у 44 % пациентов была диагностирована нестабильность. Однако во всех случаях смещение позвонков в переднем или заднем сгибании не превышало 2 мм, что вводило в заблуждение врача-специалиста. Дополнительное обследование с применением МРТ выявило в 17 % случаев спондилоартроз и в 42 % случаев – протрузии межпозвонковых дисков без формирования стеноза и компрессии корешков. В 22 % случаев были описаны грыжи межпозвонкового диска, а в 13 % случаев имел место стеноз позвоночного канала. У двух пациентов женского пола была выявлена аномалия Киммерли.

По результатам МРТ головного мозга у двух пациентов были выявлены очаги сосудистого генеза размером до 1 см, трактованные как микроангиопатия. Сосудистые аномалии церебральных сосудов выявлены не были.

При ультразвуковом исследовании брахиоцефальных сосудов патологические изменения были обнаружены только у одной пациентки 52 лет. В этом случае была выявлена гипоплазия левой позвоночной артерии с одновременным стенозирующим атеросклерозом обеих сонных артерий. Клинически выявленные нарушения сопровождались периодическим несистемным головокружением длительностью одну-две недели, сопровождавшимся рассеянностью и снижением внимания. У пациентки были также зарегистрированы сопутствующие заболевания: фибрилляция предсердий и АГ, что могло отягощать периодические приступы головокружения.

Таким образом, на основании созданного клинико-функционального портрета пациентов с ХГ можно утверждать, что большинство пациентов из опрошенной группы, хотя и относятся к зрелому возрасту, однако не имели значимых сопутствующих соматических заболеваний, неврологического дефицита, нарушений высших корковых функций.

Применение стандартных параклинических методов оказалось неэффективным в выявлении функциональной основы ХГ. Сопутствующие заболевания не являются ведущей причиной возникновения ХГ. Деадаптация у пациентов с ХГ не связана со структурными аномалиями.

Наиболее адекватным объяснением субъективных ощущений у пациентов с ХГ является представление их как кинестетических позитивных симптомов, обусловленных дисрегуляцией вестибулярной сенсорики.

Наиболее чувствительными методами выявления хронической вестибулярной дисфункции у пациентов с ХГ являются проба Барани с количественной оценкой результата и время поддержания баланса в простой и усложненной позе Ромберга.

Заключение

Полученные в ходе исследования данные показывают, что основной жалобой у пациентов являлось невращательное головокружение, которое провоцировалось разными триггерами, а сопутствующие жалобы воспринимались как переживаемые ощущения. В данном исследовании свою диагностическую значимость показала проба Барани, что помогло определить данное головокружение как кинестетические галлюцинации.

Хроническое головокружение – комплексный уникальный феномен, который нельзя трактовать существующими на сегодняшний день нозологическими формами. В основе формирования ХГ лежит дезинтеграция сенсорных систем, порождающих субъективные переживания и объективное нарушение баланса. Полное понимание лежащих в основе ХГ механизмов позволит совершенствовать методы его коррекции.

Список литературы / References

1. Karabulut M, Van Laer L, Halleman A, Vereeck L, Van Rompaey V, Viechtbauer W, Melliti A, et al. Chronic symptoms in patients with unilateral vestibular hypofunction: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2023;(14):1177314. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1177314>
2. Webster KE, Harrington-Benton NA, Judd O, Kaski D, Maarsingh OR, MacKeith S, Ray J, et al. Pharmacological interventions for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2023;3(3):CD015188. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015188.pub2>
3. Cha YH. Chronic Dizziness. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2021;27(2):420-446. DOI: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000932>
4. Нак О.В., Галиновская Н.В. Хроническое головокружение. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;(2):14-20. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-2>
5. Nak OV, Galinovskaya NV. Chronic dizziness. *Health and Ecology Issues.* 2020;(2):14-20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2020-17-2-2>

5. Гусева А.Л., Пальчун В.Т. Хроническое головокружение: подходы к диагностике и лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(12):131-137. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121131>
- Guseva AL, Pal'chun VT. Clinical diagnosis and treatment of chronic dizziness. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(12):131–137. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120121131>
6. Popkirov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. *Pract Neurol*. 2018;18(1):5-13. DOI: <https://doi.org/10.1136/practneurol-2017-001809>
7. Мухангалиева ДГ, Туруспекова СТ. Применение скрининговых шкал при нейропсихологическом тестировании: возможности и ограничения (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2020;(1);229-233. Mukhangaliev DG, Turuspekova S. The use of screening scales in neuropsychological testing: opportunities and limitations (literature review). *Bulletin of KazNMU*. 2020;(1);229-233. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2303-9744-2021-2-85-104>
8. Щербатых Ю.В. Методики диагностики тревоги и тревожности – сравнительная оценка. *Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири*. 2021;(2):85-104. DOI: <https://doi.org/10.24412/2303-9744-2021-2-85-104>
- Shcherbatykh YuV. Methods of diagnosing anxiety and anxiety – a comparative assessment. *Scientific journal Bulletin on Pedagogy and Psychology of Southern Siberia*. 2021;(2):85-104. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2303-9744-2021-2-85-104>
9. Казанцева ТВ. Оценка физического и психического здоровья лиц репродуктивного возраста с вегетативной дисфункцией. *Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта*. 2021;16(4):125-130. DOI: <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2021-16-4-125-130>
- Kazantseva TV. Physical and psychic health estimation among people of reproductive age with vegetative dysfunction. *Russian Journal of Physical Education and Sport*. 2021;16(4):125-130. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14526/2070-4798-2021-16-4-125-130>
10. Нак О.В., Галиновская Н.В. Анализ нейропсихологического исследования пациентов с хроническим головокружением. [Электронный ресурс]. В: Актуальные проблемы медицины: сб. научных статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета, 2020, 12–13 ноября; Гомель. Гомель: ГомГМУ, 2020;2:59. [дата обращения 2023 июнь 18]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7396>
- Nak OV, Halinouskaya NV. Analysis of neuropsychological research of patients with chronic dizziness. In: Actual problems of medicine: collection of scientific articles of the Republican scientific and practical conference with international participation dedicated to the 30th anniversary of Gomel State Medical University, 2020, November 12–13; Gomel. Gomel: GomSMU, 2020;2:59. [date of access 2021 June 18]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/7396> (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Галиновская Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Нак Оксана Викторовна, врач-невролог, ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 4», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9649-5698>

e-mail: nakoksana.neu@gmail.com

Скачков Александр Васильевич, заведующий неврологическим отделением № 1, У «Гомельская университетская клиника – областной клинический госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5101-5409>

e-mail: Skachkov_alex@mail.ru

Natallia V. Halinouskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Oksana V. Nak, Neurologist, Gomel City Clinical Hospital No. 4, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9649-5698>

e-mail: nakoksana.neu@gmail.com

Aliaksandr V. Skachkou, Head of the Department of Neurological Department No. 1, Gomel University Clinic - Regional Clinical Hospital for Disabled Persons of the World War II, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5101-5409>

e-mail: Skachkov_alex@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Нак Оксана Викторовна
e-mail: nakoksana.neu@gmail.com

Oksana V. Nak
e-mail: nakoksana.neu@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 16.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 12.01.2024

Принята к публикации / Revised 20.02.2024



Ультразвуковые предикторы исхода черепно-мозговой травмы

Д. П. Маркевич^{1,2}, Н. Е. Викторovich¹, Т. В. Денисенко¹

¹Могилевская городская больница скорой медицинской помощи, г. Могилев, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить возможность ультразвукового мониторинга диаметра оболочек зрительного нерва и скорости кровотока в церебральных артериях в качестве предикторов исхода черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы. У 35 пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) до операции и в течение 10 суток после краниотомии провели ультразвуковой мониторинг диаметра оболочек зрительного нерва (ДОЗН) и скорости кровотока (СК) в среднемозговой артерии (СМА). Проведен сравнительный анализ СК в СМА и ДОЗН между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходами ЧМТ.

Результаты. Между группами пациентов с разным исходом ЧМТ выявлены достоверные различия в диаметре оболочек зрительного нерва в дооперационном периоде и в диастолической скорости кровотока в СМА на 9-е сутки после операции. В группе 1 ДОЗН составил 4,7 [4,5; 5,1] мм, а в группе 2 — 5,6 [5,4; 6] мм, $p = 0,003$. На 9-е сутки после операции СК в диастолу в группе 1 — 43,9 [38,7; 49,4] см/с, в группе 2 — 28,7 [24,8; 36,7] см/с, $p = 0,001$. Для ДОЗН в дооперационном периоде как предиктора неблагоприятного исхода ЧМТ $AUC = 0,83$, $Se = 88,8\%$, $Sp = 61,2\%$. Для диастолической СК в СМА на 9-е сутки после операции $AUC = 0,84$, $Se = 93\%$, $Sp = 52\%$.

Заключение. У пациентов с черепно-мозговой травмой при ультразвуковом исследовании диаметр оболочек зрительного нерва до операции $\geq 5,6$ мм и скорость кровотока в среднемозговой артерии в диастолу $\leq 28,7$ см/с могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода ЧМТ.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, диаметр оболочек зрительного нерва, скорость кровотока в среднемозговой артерии

Вклад авторов. Маркевич Д.П.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, обсуждение данных, редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Викторovich Н.Е., Денисенко Т.В.: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обзор публикаций по теме статьи, обсуждение данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Финансовой поддержки исследования и подготовки статьи не было.

Для цитирования: Маркевич ДП, Викторovich HE, Денисенко ТВ. Ультразвуковые предикторы исхода черепно-мозговой травмы. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):42–48. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-05>

Ultrasound predictors of outcome of traumatic brain injury

Denis P. Markevich^{1,2}, Nikita E. Viktorovich¹, Timofei V. Denisenko¹

¹Mogilev City Emergency Hospital, Mogilev, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the possibility of ultrasound monitoring of optic nerve sheath diameter and blood flow velocity in cerebral arteries as predictors of craniocerebral trauma outcome.

Materials and methods. 35 patients with traumatic brain injury (TBI) were produced ultrasound monitoring of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and blood flow velocity (BFV) in the middle cerebral artery (AMC) before surgery and for 10 days after craniotomy. A comparative analysis of blood flow in the AMC and ONSD was carried out between groups of patients with a favorable (group 1) and unfavorable (group 2) outcome of TBI.

Results. Between the groups of patients with different outcome's TBI, significant differences were revealed in the diameter of the optic nerve sheaths at the preoperative period and in the diastolic blood flow velocity in the MCA on the 9th day after surgery. In group 1, the ONSD was 4.7 [4.5; 5.1] mm, and in group 2 – 5.6 [5.4; 6] mm, $p=0.003$. On the 9th day

after surgery, BFV at diastole in group 1 was 43.9 [38.7; 49.4] cm/sec, in group 2 – 28.7 [24.8; 36.7] cm/sec, $p=0.001$. For ONSD in the preoperative period as a predictor of unfavorable outcome of TBI AUC=0.83, Se=88.8%, Sp=61.2%. For diastolic BFV in the AMC on the 9th day after surgery – AUC = 0.84, Se=93%, Sp=52%.

Conclusion. In patients with traumatic brain injury, ultrasound examination shows that the diameter of the optic membranes before surgery is ≥ 5.6 mm and the blood flow velocity in the middle cerebral artery in diastole ≤ 28.7 cm/sec can be considered as predictors of an unfavorable outcome of TBI.

Keywords: *traumatic brain injury, optic nerve sheath diameter, blood flow velocity in the middle cerebral artery*

Author contributions. Markevich D.P.: concept and design of the study, collection of material, obtaining experimental data, statistical processing of data, discussion of data, editing, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Viktorovich N.E., Denisenko T.V.: concept and design of the study, collection of material, review of publications on the topic of the article, discussion of data.

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

Funding. There was no financial support both for the study and the article.

For citation: Markevich DP, Viktorovich NE, Denisenko TV. *Ultrasound predictors of outcome of traumatic brain injury. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):42–48. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-05>*

Введение

Лечение пациентов с тяжелой ЧМТ является комплексным, длительным, трудоемким и включает догоспитальное сопровождение пострадавшего, раннюю диагностику и нейровизуализацию, своевременное и эффективное оперативное вмешательство, адекватное анестезиологическое обеспечение, высокотехнологичную интенсивную терапию и уход, а также длительную реабилитацию [1]. В качестве прогностических критериев исхода ЧМТ используются клинические (оценка сознания по шкале комы Глазго (ШКГ), размер зрачка, гемодинамика и т. п.), инструментальные (объем внутримозговой гематомы, ушиба головного мозга, величина смещения срединных структур головного мозга, показатели внутримозгового давления и т. п.), биохимические (специфические тканевые маркеры, гормоны, электролиты и т. д.) данные [2–5]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ДОЗН и транскраниальная доплерография СК в церебральных артериях (ЦА) у пациентов с ЧМТ используется, как правило, для выявления внутричерепной гипертензии [6, 7]. В настоящее время имеется ограниченное количество публикаций об ультразвуковом исследовании ДОЗН и СК в ЦА у пациентов с ЧМТ в качестве предикторов исхода лечения. На информационном ресурсе PubMed за период с 2018 по 2023 г. об ультразвуковых предикторах исхода ЧМТ обнаружено 5 сообщений об исследовании ДОЗН и 10 ссылок об УЗИ СК в церебральных артериях [8–12]. Таким образом, представляет интерес оценить прогностические возможности ультразвуковых данных диаметра оболочек зрительного нерва и скорости кровотока в церебральных артериях у пациентов с черепно-мозговой травмой.

Цель исследования

Оценить возможность ультразвукового мониторинга диаметра оболочек зрительного нерва и

скорости кровотока в церебральных артериях в качестве предикторов исхода черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы

За период с 31.08.2022 по 01.09.2023 г. проведено проспективное нерандомизированное исследование. Критерии включения в исследование: возраст пациентов — 18 лет и старше; наличие письменного информированного согласия пациента (в случае его недееспособности — согласие законного представителя). Критерии исключения из исследования: несовершеннолетние пациенты; отказ от участия в исследовании. На проведение исследования было получено одобрение комитета по этике УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи». В исследование были включены 35 пациентов (8 женщин и 27 мужчин), прооперированных по причине тяжелой ЧМТ (22 субдуральные, 7 эпидуральные гематомы, 2 внутримозговые гематомы с ушибом головного мозга, 2 случая тяжелого ушиба головного мозга, 2 случая — вдавленные переломы костей свода черепа с ушибом головного мозга). С помощью шкалы исходов Глазго (ШИГ) в течение 3–6 месяцев после оперативного лечения оценивали исходы ЧМТ. При оценке по ШИГ в 1–3 балла (1 — смерть пациента, 2 — вегетативное состояние, 3 — глубокая инвалидизация) исход рассматривали как неблагоприятный, при оценке в 4 и 5 баллов (4 — инвалидизация с самообслуживанием, 5 — полное восстановление) — исход благоприятный. Были сформированы две группы пациентов: группа 1 — благоприятный исход лечения, группа 2 — неблагоприятный исход.

После оперативного лечения все пациенты нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В течение 1–5 суток после краниотомии 22 пациентам проводили седатацию пропофолом в дозе 1–2 мг/кг/ч, 13 пациентам в течение

3–5 суток титровали внутривенно диазепам в дозе 0,1–0,2 мг/кг/ч. С целью обезболивания и синхронизации с аппаратом ИВЛ всем пациентам в 1–5-е сутки после операции вводили внутривенно фентанил в дозе 1–2 мкг/кг/ч. В течение 3–6 суток после операции с дегидратационной целью использовали маннитол в дозе 0,5–1,0 гр/кг/сут. Всем пациентам до операции и в течение 10 суток после вмешательства на голове ежедневно проводили ультразвуковое ис-

следование ДОЗН и СК в среднемозговых артериях с обеих сторон. Мониторинг ДОЗН и СК в СМА осуществляли с помощью ультразвукового аппарата Mindray M7. Для исследования ДОЗН использовали линейный датчик для проведения ультразвуковой диагностики с частотой 8–10 МГц в В-режиме «поверхностный орган». Исследование ДОЗН проводили по технике (рисунок 1), описанной М. И. Андрейцевой и соавт. [6].

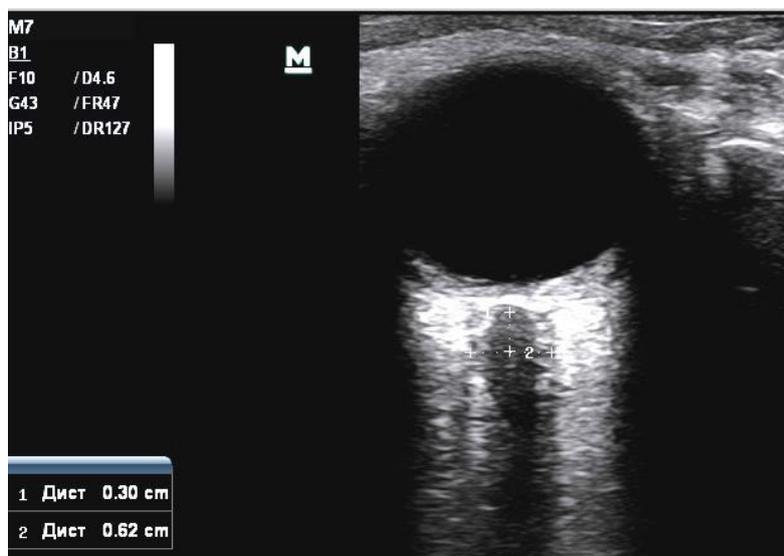


Рисунок 1. Измерение диаметра оболочки зрительного нерва
Figure 1. Optic nerve sheath diameter measurement

Транскраниальное определение СК в СМА проводили в задневисочной области с помощью кардиологического датчика с частотой 2,5–3,5 МГц в режимах «color» и «PW».

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica», 10.0 (trial), SpSS 200 и Microsoft Excel, 2007. Проверку соответствия данных нормальному распределению осуществляли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для проверки значимости статистических гипотез использовали непараметрические методы. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде медианы и квартилей — Me [LQ; UQ]. Проверку гипотезы о статистически значимом различии в независимых группах проводили с помощью теста Манна – Уитни. Сравнение категориальных переменных двух независимых групп проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, а при числе наблюдений 5 и менее использовали двусторонний критерий Фишера. Для определения лучшего классификатора не-

благоприятного исхода оценивали коэффициенты логистической регрессии с построением ROC-кривых и вычислением площади под ними (AUC), чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество модели в зависимости от AUC оценивалось как хорошее при 0,7–0,8, очень хорошее — при 0,8–0,9, отличное — при 0,9–1,0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Группу 1 составили 16 пациентов с благоприятным исходом ЧМТ. Неблагоприятные исходы наблюдали у 19 пациентов (группа 2: 13 летальных случаев, 6 — инвалидизация). Летальные исходы развились через 1,5–2,5 месяца после оперативного лечения.

Значимых различий между группами по полу, весу, возрасту, особенностям травмы, продолжительности операции и ведению в послеоперационном периоде не выявили, $p > 0,05$. Характеристики пациентов групп 1 и 2 представлены в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов с ЧМТ, Ме [25 %; 75 %]

Table 1. Characteristics of groups of patients with TBI, Me [25%; 75%]

Показатель	Группа 1, n = 16	Группа 2, n = 19	p
Пол, жен/муж	3/13	5/14	> 0,05 ¹
Возраст, лет	54 [49; 57,5]	57 [49; 61]	> 0,05 ²
Масса тела, кг	78,5 [71,5; 93]	75,5 [71; 88]	> 0,05 ²
ШКГ, баллы	11 [9,5; 12]	6 [5; 9]	0,013 ²
Седация диазепам/пропофол	5/11	8/11	0,72 ³
Объем внутричерепной гематомы, мл	51 [34; 95]	76 [69; 102]	> 0,05 ²
Смещение срединных структур головного мозга, мм	2,5 [2; 5,5]	6 [1; 8]	> 0,05 ²
Длительность операции, мин.	115 [100; 127]	125 [88; 140]	> 0,05 ²

1 — для статистического анализа использован критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность; 2 — для статистического анализа использован критерий Манна – Уитни, 3 — для статистического анализа использован двусторонний критерий Фишера.

Достоверное различие было выявлено между группами в исходной оценке по ШКГ при поступлении: в группе 1 оценка по ШКГ составила 11 [9,5; 12] баллов, а в группе 2 — 6 [5; 9] баллов, $p = 0,013$.

Значимых различий между группами 1 и 2 в диаметре оболочек зрительного нерва с обеих сторон в послеоперационном периоде, в показа-

телях скорости кровотока в СМА на неоперированной стороне, в СК в СМА в систолу на стороне операции не выявили, $p > 0,05$. Значимые различия между группами с разным исходом ЧМТ были выявлены на стороне краниотомии в ДОЗН до операции, в СК в СМА в диастолу — на 5-е и 9-е послеоперационные сутки, $p > 0,05$ (таблица 2).

Таблица 2. Ультразвуковые характеристики групп 1 и 2, Ме [25 %; 75 %]

Table 2. Ultrasound characteristics of groups 1 and 2, Me [25%; 75%]

Показатель	Группа 1, n = 16	Группа 2, n = 19	p
ДОЗН до операции, мм	4,7 [4,5; 5,1]	5,6 [5,4; 6]	0,003
СК СМА в диастолу на 5-е п/операционные сутки, см/с	47,3 [38,6; 52,5]	29,7 [26,3; 32,3]	0,001
СК СМА в диастолу на 9-е п/операционные сутки, см/с	43,9 [38,7; 49,4]	28,7 [24,8; 36,7]	0,001

Скорость кровотока в диастолу на стороне операции в дооперационном периоде в группе 1 была 42,2 [31,4; 48,6] см/с, а в группе 2 — 38,8 [33,2; 44,5] см/с, $p > 0,05$. На стороне вмешательства ДОЗН на 5-е послеоперационные сутки в группе 1 составил 4,8 [4,5; 5,1] мм, а в группе 2 — 4,9 [4,5; 5,4] мм, $p > 0,05$. На стороне вмешательства ДОЗН на 9-е послеоперационные сутки в группе 1 составил 4,6 [4,5; 4,8] мм, а в группе 2 — 5,1 [4,1; 5,5] мм, $p > 0,05$.

На стороне операции для показателей ДОЗН в дооперационном периоде, скорости кровотока в СМА в диастолу на 5-е и 9-е послеоперационные сутки как для классификаторов неблагоприятно-

го исхода ЧМТ были рассчитаны коэффициенты модели логистической регрессии с построением ROC-кривых.

Значимость классификаторов исхода была выявлена для ДОЗН до операции и для СК в СМА на 9-е сутки после вмешательства, $p < 0,05$. Для ДОЗН ($\beta_1 = 2,44$, отношение шансов развития неблагоприятного исхода (ОШ) = 11,44, $p < 0,0003$) AUC составила 0,83, чувствительность = 88,8 %, а специфичность = 61,2 % (рисунок 2). Для СК в СМА в диастолу на 5-е сутки после операции ($\beta_1 = -0,02$, ОШ = 0,98, $p = 0,53$) AUC составила 0,88, Se = 91 %, а Sp = 48 %.

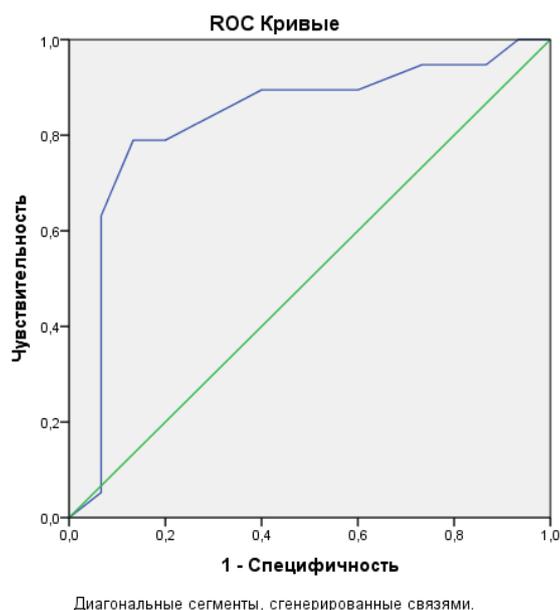


Рисунок 2. ROC-кривая для ДОЗН до операции как предиктора исхода ЧМТ. AUC = 0,83
 Figure 2. ROC curve for preoperative ONSD as a predictor outcome of TBI. AUC 0.83

Для СК в СМА в диастолу на 9-е сутки после операции ($\beta_1 = -0,1$, ОШ = 0,9, $p = 0,002$) AUC составила 0,84, Se = 93 %, а Sp = 52 % (рисунок 3).

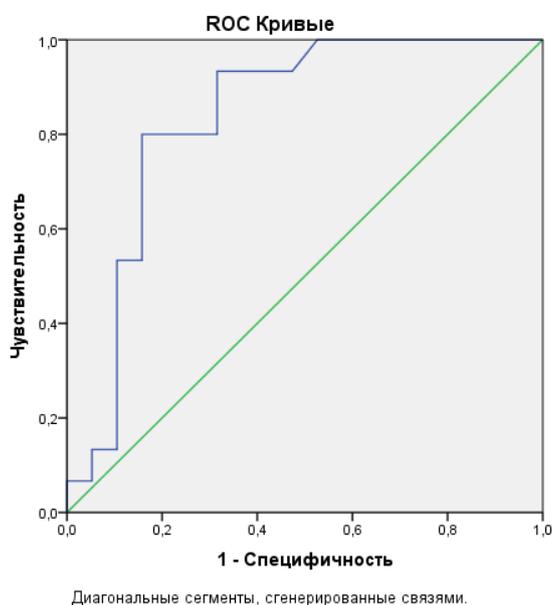


Рисунок 3. ROC-кривая СК в СМА на 9-е сутки после операции как предиктор исхода ЧМТ. AUC = 0,84
 Figure 3. ROC curve for BFV's AMC at 9th day postsurgery as a predictor outcome of TBI. AUC = 0.84

В данном исследовании были выявлены различия показателей СК в среднемозговой артерии и ДОЗН между группами пациентов с разным исходом ЧМТ. В представленной работе в группе пациентов с неблагоприятным исходом черепно-мозговой травмы на дооперационном этапе

ДОЗН составил 5,6 [5,4; 6] мм. Однако в настоящее время до конца не выясненным остается пороговое значение ультразвуковых данных ДОЗН, указывающих на внутричерепную гипертензию. М. И. Андрейцева и соавт. в своем обзоре указывают, что «пороговым значением» внутриче-

репного давления (≥ 20 мм рт. ст.) большинство авторов — 37,5 % — считают ДОЗН 5,0 мм, 29,1 % — 5,5–6,0 мм, 16,7 % авторов — 5,0–5,4 мм, а 8,3 % — 4,5–5,0 мм [6]. D. Verma et al. в своей работе доказали, что ультразвуковые значения ДОЗН на 2-е ($> 6,1$ мм) и 3-и ($> 6,2$ мм) сутки после операции по причине ЧМТ соответственно в 90,9 и 93,7 % случаев указывают на неблагоприятный исход. В то же время ДОЗН $< 6,1$ мм наблюдали в 87,5 % благоприятных исходах лечения [8].

Согласно P. Bouzat et al., референтные значения СК у взрослых в среднемозговой артерии в систолу — 90 ± 20 мм рт. ст., а в диастолу — 45 ± 10 мм рт. ст. Они указали, что у пациентов с травмами головы именно давление в диастолу менее 25 см/с является плохим прогностическим показателем [9]. В нашем исследовании прогностическое неблагоприятное значение имеет скорость кровотока в диастолу на 9-е сутки после операции $\leq 28,7$ [24,8; 36,7] см/с. D. Ziegler et al. в своей работе предоставили данные, согласно которым, если у пациентов с ЧМТ данные транскраниального доплеровского исследования СК во время диастолы в СМА на 2-е, 3-и и 7-е сутки госпитализации менее 20 см/с, то летальный исход вероятен более чем в 90 % [10]. Однако в педиатрической практике M. E. Lovett et al. не выявили различий в скорости кровотока в СМА

между группой пациентов (от 1 до 17 лет) с ЧМТ и группой детей без ЧМТ [11].

Ультразвуковые методы исследования диаметра оболочек зрительного нерва и скорости кровотока в церебральных артериях доступны, дешевы, неинвазивны и предоставляют важную информацию о состоянии и прогнозе лечения пациентов с ЧМТ. Диаметр оболочек зрительного нерва и скорость кровотока в церебральных сосудах являются производными патологического состояния и проводимой терапии. C. Ract et al. указали, что у пациентов с ЧМТ своевременно начатая терапия при СК в СМА во время диастолы менее 20 см/с способна улучшить перфузию и оксигенацию головного мозга и предотвратить плохой исход лечения [12].

Заключение

У пациентов с черепно-мозговой травмой данные ультразвукового исследования диаметра оболочек зрительного нерва до операции $\geq 5,6$ мм (AUC = 0,83, Se = 88,8 %, Sp = 61,2 %) и скорость кровотока в среднемозговой артерии в диастолу на 9-е сутки после вмешательства $\leq 28,7$ см/с (AUC = 0,84, Se = 93 %, Sp = 52 %) могут рассматриваться как предикторы неблагоприятного исхода лечения.

Список литературы / References

1. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean J. of Anesthesiol.* 2018;71(1):12-21. DOI: <https://doi.org/10.4097/kjae.2018.71.1.12>
2. Pin-on P, Saringkarinkul A, Punjasawadwong Y, Kacha S, Wilairat D. Serum electrolyte imbalance and prognostic factors of postoperative death in adult traumatic brain injury patients: A prospective cohort study. *Medicine.* 2018;97(45):e13081. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013081>
3. Kusmenkov T, Braunstein M, Schneider HJ, Bidlingmaier M, Prall WC, Flatz W, Boecker W, Bogner V. Initial free cortisol dynamics following blunt multipletrauma and traumatic brain injury: A clinical study. *Journal of International Medical Research.* 2019;47(3):1185-1194. DOI: <https://doi.org/10.1177/030006051881960>
4. Hong J, Jeon I, Seo Y, Kim S, Yu D. Radiographic predictors of clinical outcome in traumatic brain injury after decompressive craniectomy. *Acta Neurochir (Wien).* 2021;163(5):1371-1381. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04679-x>
5. Liu C, Xie J, Xiao X, Li T, Li H, Bai X, et al. Clinical predictors of prognosis in patients with traumatic brain injury combined with extracranial trauma. *International Journal of Medical Sciences.* 2021;18(7):1639-1647. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijms.54913>
6. Андрейцева М.И., Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Солодов А.А. Ультразвуковое исследование структур канала зрительного нерва в диагностике внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Журнал им. Н.В. Склифосовского. *Неотложная медицинская помощь.* 2018;4(7):349-356. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-349-356>
7. Andreitseva MI, Petrikov SS, Khamidova LT, Solodov AA. Ultrasound examination of the structures of the optic nerve canal in the diagnosis of intracranial hypertension in patients with intracranial hemorrhages. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018;4(7):349-356. (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-349-356>
8. Verma D, Sadayandi RA, Anbazhagan S, Nagarajan K, Bidkar PU. Is optic nerve sheath diameter a promising screening tool to predict neurological outcomes and the need for secondary decompressive craniectomy in moderate to severe head injury patients? A prospective monocentric observational pilot study. *Surg Neural Int.* 2023;Aug 4:14:276.eCollection 2023. DOI: https://doi.org/10.25259/SNI_318_2023
9. Bouzat P, Oddo M, Payen JF. Transcranial Doppler after traumatic brain injury: is there a role? *Curr. Opin. Crit. Care.* 2014;20:153-160. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000071>
10. Ziegler D, Cravens G, Gandhi R, Tellez M. Use of Transcranial Doppler in Patients with Severe Traumatic Brain Injuries. *Journal of Neurotrauma.* 2017;34(1):121-127. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.3967>
11. Lovett ME, Tensing M, Moore-Clingenpeel M, O'Brien NF. Transcranial Doppler ultrasound findings in children with moderate-to-severe traumatic brain injury following abusive head trauma. *Childs Nerv Syst.* 2020;36(5):993-1000. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04431-6>
12. Ract C, Moigno SL, Bruder N, Vigué B. Transcranial doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2007;33:645-651. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0558-6>

Информация об авторах / Information about the authors

Маркевич Денис Петрович, к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог (заведующий) отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи», Могилев, Беларусь; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-3877>

e-mail: snyter1977@gmail.com

Викторович Никита Евгеньевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1825-3542>

e-mail: nikita.viktorovich.2015@mail.ru

Денисенко Тимофей Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8425-7116>

e-mail: timofeidenisenko@gmail.com

Denis P. Markevich, Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist-resuscitator (head) of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev Emergency City Hospital, Mogilev, Belarus; Associate Professor at the Department of Anesthesiology and Reanimation, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-3877>

e-mail: snyter1977@gmail.com

Nikita E. Viktorovich, Anesthesiologist-resuscitator of the Anesthesiology and Reanimation Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev Emergency City Hospital, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1825-3542>

e-mail: nikita.viktorovich.2015@mail.ru

Timofei V. Denisenko, Anesthesiologist-resuscitator of the Anesthesiology and Reanimation Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev Emergency City Hospital, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8425-7116>

e-mail: timofeidenisenko@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Маркевич Денис Петрович

e-mail: snyter1977@gmail.com

Denis P. Markevich

e-mail: snyter1977@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 13.12.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 11.01.2024

Принята к публикации / Revised 20.02.2024

УДК 616.379 – 008.64:616.12 – 008.46

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-06>

Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стадии хронической болезни почек

О. Н. Василькова¹, И. Ю. Пчелин², Я. Л. Навменова^{1,3}, Я. А. Боровец³,
Ю. И. Ярец³, Т. В. Мохорт⁴

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

³Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель, Беларусь

⁴Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом (СД) в зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП).

Материалы и методы. Обследовано 449 пациентов (127 мужчин и 322 женщины) с СД 1 типа (133 человека) и СД 2 типа (316 человек) в возрасте 62 [52; 69] лет. Группу сравнения составили 65 случайно отобранных лиц (54 женщины и 11 мужчин) без нарушений углеводного обмена и поражения почек из числа добровольцев в возрасте 59 [46; 66] лет. Лабораторное обследование пациентов включало определение в сыворотке крови креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Выполнялось эхокардиографическое исследование с изучением структурно-геометрических показателей сердца. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при значениях индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у мужчин более 115 г/м², у женщин — более 95 г/м².

Результаты. ГЛЖ выявлена у 57,7 % пациентов с СД, в группе сравнения — у 35,4 %. Частота ГЛЖ возрастала при снижении рСКФ и диагностировалась в 100 % случаев при ХБП 5. У пациентов с СД значимо преобладал вариант ремоделирования левого желудочка по типу концентрической ГЛЖ (29,2 %). Множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал независимое от участия других факторов влияние на величину ИММЛЖ возраста ($\beta = 0,30$, $p = 0,01$) и концентрации креатинина сыворотки крови ($\beta = 0,15$, $p < 0,0001$), что подтверждает их самостоятельное патогенетическое значение.

Заключение. Таким образом, у пациентов с СД независимо от стадии ХБП преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ является концентрическая ГЛЖ. Изучение особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХБП имеет важное значение при определении сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: сахарный диабет, креатинин, гипертрофия левого желудочка

Вклад авторов. Василькова О.Н., Пчелин И.Ю., Навменова Я.Л.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Боровец Я.А., Ярец Ю.И.: обзор публикаций по теме статьи; Мохорт Т.В.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы по договору с Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (БРФФИ) № М17РМ-113 от 01.06.2017 г. и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) в рамках проекта 17-54-04080.

Для цитирования: Василькова ОН, Пчелин ИЮ, Навменова ЯЛ., Боровец ЯА, Ярец ЮИ, Мохорт ТВ. Особенности структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стадии хронической болезни почек. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):49–58. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-06>

Features of structural and geometric cardiac remodeling in patients with diabetes mellitus depending on chronic kidney disease stages

Volha N. Vasilkova¹, Ivan Yu. Pchelin², Yana L. Naumenava^{1,3}, Yana A. Borovets³, Yuliya I. Yarets³, Tatsiana V. Mokhort⁴

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

⁴Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To study the features of structural and geometric cardiac remodeling in patients with diabetes mellitus (DM) depending on the stage of chronic kidney disease (CKD).

Materials and methods. We examined 499 patients (127 men and 322 women) with type 1 DM (133 people) and type 2 DM (316 people) aged 62 [52;69] years. The comparison group consisted of 65 randomly selected volunteering individuals (54 women and 11 men) without disorders of carbohydrate metabolism and kidney damage aged 59 [46;66] years. The laboratory examination of the patients included the measurement of serum creatinine, eGFR according to the CKD-EPI equation. An echocardiographic investigation was performed to study structural and geometric heart parameters. Left ventricular hypertrophy (LVH) was diagnosed when the left ventricular myocardial mass index (LVMI) exceeded 115 g/m² in men and 95 g/m² in women.

Results. LVH was detected in 57.7% of patients with DM, while in the comparison group – in 35.4%. The frequency of LVH increased with a decrease in eGFR and was diagnosed in 100% of cases with CKD 5. In patients with DM, the left ventricular concentric remodeling significantly predominated (29.2%). Multiple linear regression analysis demonstrated the influence of age ($\beta=0.30$, $p=0.01$) and serum creatinine ($\beta=0.15$, $p<0.0001$) on the LVMI, independent of other factors, which confirms their independent pathogenetic significance.

Conclusion. Thus, patients with DM regardless of the CKD stage have structural and functional changes in the LV myocardium. Regardless of the nitrogen-excretion function of the kidneys, the predominant pattern of LV remodeling is concentric. The study of the features of structural and functional restructuring of the left heart in patients with diabetes should be taken into account in determining the cardiovascular prognosis.

Keywords: *diabetes mellitus, creatinine, left ventricular hypertrophy*

Author contributions. Vasilkova V.N., Pchelin I.Y., Navmenova Y.L.: research concept and design, collecting material and creating a sample database, obtaining experimental data, statistical data processing, editing, discussing data; Borovets Ya.A., Yarets Yu.I.: reviewing publications on the topic of the article; Mokhort T.V.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. This study was supported by the Belarusian Foundation for Basic Research (BFBR) (research project No. M17PM-113) and Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (research project No.17-54-04080).

For citation: Vasilkova VN, Pchelin IYu, Navmenova YaL, Borovets YaA, Yarets Yul, Mokhort TV. Features of structural and geometric cardiac remodeling in patients with diabetes mellitus depending on chronic kidney disease stages. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):49–58. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-06>

Введение

Многочисленные исследования показали, что и СД, и ХБП независимо друг от друга являются факторами, ассоциированными с риском развития сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. При СД одним из таких факторов является гипергликемия, активирующая симпато-адреналовую систему, стимулирующая активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, потенцирующая действие медиаторов воспаления и факторов роста, что приводит к эндотелиальной дисфункции, клеточной пролиферации и структурно-функциональной перестройке сер-

дечно-сосудистой системы, в том числе развитию ГЛЖ и его ремоделированию [4, 5].

Как показывают проведенные исследования, прогноз развития и прогрессирования сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистой смертности в большей степени зависит от ремоделирования левого желудочка [6, 7].

На сегодняшний день известно, что главную роль в развитии ремоделирования миокарда при СД играют гемодинамические, метаболические и нейрогуморальные факторы. Однако спорным является участие этих факторов в развитии ремоделирования при снижении функции почек у пациентов с СД.

Цель исследования

Изучить особенности структурно-геометрического ремоделирования миокарда у пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП.

Материалы и методы

Обследовано 449 пациентов (127 мужчин и 322 женщины) с СД 1 типа (133 человека) и СД 2 типа (316 человек) в возрасте 62 [52; 69] лет. Группу сравнения составили 65 случайно отобранных лиц (54 женщины и 11 мужчин) без нарушений углеводного обмена и поражения почек из числа добровольцев в возрасте 59 [46; 66] лет. В исследование не включались пациенты с острыми коронарными событиями, эпизодами тромбоэмболии легочной артерии, острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе менее 6 месяцев до включения в исследование; с патологически измененным мочевым осадком, первично-почечной патологией недиабетического генеза. Лабораторное обследование включало оценку липидного спектра крови, уровней натрийуретических пептидов, С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина, гликированного гемоглобина (HbA1c), уровней креатинина в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI. По уровню рСКФ из всех пациентов исследуемой группы были сформированы пять групп: ХБП 1 (n = 162); ХБП 2 (n = 141), ХБП 3 (n = 67), ХБП 4 (n = 37), ХБП 5 (n = 42).

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате VIVID 9, изучались структурно-геометрические показатели: конечный диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), ИММЛЖ, относительная толщина стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), фракция выброса (ФВ, %). ГЛЖ диагностировали при значениях ИММЛЖ у мужчин более 115 г/м², у женщин — более 95 г/м² [8, 9].

На основе показателей ОТСЛЖ и ИММЛЖ оценивали геометрическую модель ЛЖ:

- нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) — при нормальном значении ИММЛЖ и ОТСЛЖ $\leq 0,42$;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ) — при ИММЛЖ больше нормы и ОТСЛЖ $\leq 0,42$;
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ) — при ИММЛЖ больше нормы и ОТСЛЖ $> 0,42$;
- концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) — при нормальном значении ИММЛЖ и ОТСЛЖ $> 0,42$.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 forMac (2018). В нашей работе данные представляли в виде Me [25; 75]. Сравнение групп осуществлялось с использованием непараметрического критерия U-теста Манна – Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Проводился корреляционный анализ по Спирмену, после которого проводили множественный регрессионный анализ. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 514 пациентов, включенных в исследование, структура сопутствующей сердечно-сосудистой патологии выглядела следующим образом: в группе пациентов с СД у 38 % была ранее диагностирована АГ, у 43 % были диагностированы ИБС, и АГ (ИБС + АГ), у 19 % сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ССП) диагностировано не было. В группе сравнения у большинства пациентов (52 %) не было нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, у 34 % — АГ и у 14 % — АГ + ИБС (рисунок 1).

Пациенты с СД характеризовались более высокими показателями морфофункциональных параметров по результатам эхокардиографического исследования. Так, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) у пациентов с СД составили 11,00 [9,00; 12,00] мм и 10,00 [9,00; 11,00] мм соответственно, что превышало аналогичные параметры у пациентов группы сравнения (10,00 [8,00; 11,00] мм и 9,00 [8,00; 9,00] мм, $p < 0,0001$) (таблица 1).

Известно, что толщина миокарда и ГЛЖ у пациентов с СД является предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [10,11]. У наших пациентов с СД также была диагностирована большая масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ИММЛЖ, по сравнению с группой сравнения (207,00 [164,00; 246,00] г и 109,00 [86,00; 127,00] г/м² против 162,00 [134,00; 205,00] г и 91,00 [71,80; 107,00] г/м² соответственно, $p < 0,0001$).

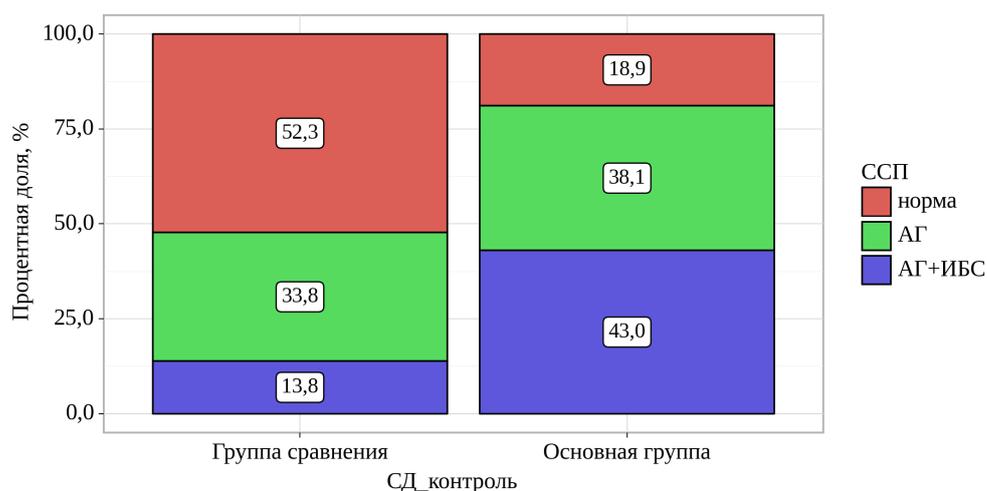


Рисунок 1. Частота сопутствующей сердечно-сосудистой патологии в основной группе и группе сравнения (по данным медицинской документации)

Figure 1. Frequency of concomitant cardiovascular pathology in the main group and comparison group (according to medical documentation)

Пациенты с СД характеризовались более высокими показателями морфофункциональных параметров по результатам эхокардиографического исследования. Так, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) у пациентов с СД составили 11,00 [9,00; 12,00] мм и 10,00 [9,00; 11,00] мм соответственно, что превышало аналогичные параметры у пациентов группы сравнения (10,00 [8,00; 11,00] мм и 9,00 [8,00; 9,00] мм, $p < 0,0001$) (таблица 1).

Известно, что толщина миокарда и ГЛЖ у пациентов с СД является предиктором неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода [10,11]. У наших пациентов с СД также была диагностирована большая масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и ИММЛЖ, по сравнению с группой сравнения (207,00 [164,00; 246,00] г и 109,00 [86,00; 127,00] г/м² против 162,00 [134,00; 205,00] г и 91,00 [71,80; 107,00] г/м² соответственно, $p < 0,0001$).

Таблица 1. Морфофункциональные параметры сердца у пациентов с СД и группы сравнения по данным эхокардиографии, Ме [25; 75]

Table 1. Morphofunctional parameters of the heart in groups of patients according to echocardiography, Me [25; 75]

Показатель	Основная группа, n = 449	Группа сравнения, n = 65	p
КДР, мм	52,00 [49,00; 55,00]	50,00 [48,00; 52,00]	0,0018
ФВ, %	64,00 [62,00; 67,00]	65,00 [62,00; 68,00]	0,11
ТЗСЛЖ, мм	11,00 [9,00; 12,00]	10,00 [8,00; 11,00]	< 0,0001
ТМЖП, мм	10,00 [9,00; 11,00]	9,00 [8,00; 9,00]	< 0,0001
ОТС ЛЖ	0,42 [0,36; 0,46]	0,38 [0,33; 0,42]	0,0003
ММЛЖ, г	207,00 [164,00; 246,00]	162,00 [134,00; 205,00]	< 0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	109,00 [86,00; 127,00]	91,00 [71,80; 107,00]	< 0,0001

Примечание. КДР — конечный диастолический размер, ФВ — фракция выброса.

Далее были рассмотрены изменения в структурно-функциональных показателях сердца в зависимости от стадии ХБП. Все показатели, включая КДР ЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, увеличивались по мере усугубления степени тяжести, достигая своего максимума у пациентов с ХБП 5 ($p = 0,0001$) (таблица 2).

По данным Эхо-КГ систолическая функция ЛЖ была сохранена у большинства пациентов с

СД — ФВ более 45 % (только у двух пациентов с СД 2 типа ФВ составила 40 и 41 %). Однако при сравнительном анализе между группами отмечена тенденция к снижению данного показателя в основной группе при снижении рСКФ (65,00 [62,00; 69,00] %, 65,00 [63,00; 67,00] %, 64,00 [62,00; 66,00] %, 62,00 [60,00; 64,00] % и 58,50 [56,00; 61,00] % соответственно, $p = 0,0001$) (таблица 2).

Таблица 2. Морфофункциональные параметры сердца у пациентов с СД и группы сравнения по данным эхокардиографии в зависимости от стадии ХБП, Ме [25; 75]

Table 2. Morphofunctional parameters of the heart in groups of patients according to echocardiography, depending on the stage of CKD, Me [25; 75]

Показатель	Основная группа, n = 449					Группа сравнения, n = 65	p
	ХБП 1, n = 162	ХБП 2, n = 141	ХБП 3, n = 67	ХБП 4, n = 37	ХБП 5, n = 42		
КДР, мм	50,80 [48,00; 54,00]	52,00* [^] [49,00; 54,00]	53,00* [^] [50,00; 55,00]	53,00* [^] [52,00; 55,00]	55,00* [^] †## [53,00; 57,00]	50,00 [48,00; 52,00]	0,0001
ФВ, %	65,00 [62,00; 69,00]	65,00 [63,00; 67,00]	64,00 [62,00; 66,00]	62,00* [^] †# [60,00; 64,00]	58,50* [^] †## [56,00; 61,00]	65,00 [62,00; 68,00]	0,0001
ТЗСЛЖ, мм	10,00 [8,40; 11,00]	11,00* [^] [10,00; 12,00]	11,00* [^] [10,00; 12,00]	12,00* [^] † [11,00; 13,00]	13,00* [^] †## [12,00; 14,00]	10,00 [8,00; 11,00]	0,0001
ТМЖП, мм	9,00 [8,00; 10,00]	10,00* [^] [9,00; 11,00]	11,00* [^] [10,00; 12,00]	11,00* [^] [10,00; 12,00]	12,00* [^] †## [11,00; 13,00]	9,00 [8,00; 9,00]	0,0001
ОТС ЛЖ	0,39 [0,33; 0,43]	0,42* [^] # [0,36; 0,45]	0,42* [^] [0,38; 0,46]	0,42* [^] [0,41; 0,49]	0,48* [^] †# [0,43; 0,51]	0,38 [0,33; 0,42]	0,0001
ММЛЖ, г	173,00 [145,00; 212,00]	207,00* [^] [164,00; 233,00]	221,00* [^] [193,00; 249,00]	242,00* [^] † [207,00; 273,00]	279,00* [^] †## [257,00; 313,00]	162,00 [134,00; 205,00]	0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	90,00 [76,00; 103,00]	111,00* [^] # [87,50; 123,00]	120,00* [^] [102,00; 125,00]	126,00* [^] †# [111,00; 143,00]	154,00* [^] †## [141,00; 181,00]	91,00 [71,80; 107,00]	0,0001

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения.

[^] $p < 0,05$ по отношению к группе ХБП 1.

† $p < 0,05$ по отношению к группе ХБП 2.

$p < 0,05$ по отношению к группе ХБП 3.

$p < 0,05$ по отношению к группе ХБП 4.

Гипертрофия левого желудочка была выявлена у 259 (57,7 %) пациентов с СД, в то время как в группе сравнения — у 23 пациентов

(35,4 %) (рисунок 2). Частота гипертрофии возрастала при снижении рСКФ и диагностировалась в 100 % случаев при ХБП 5 (рисунок 3).

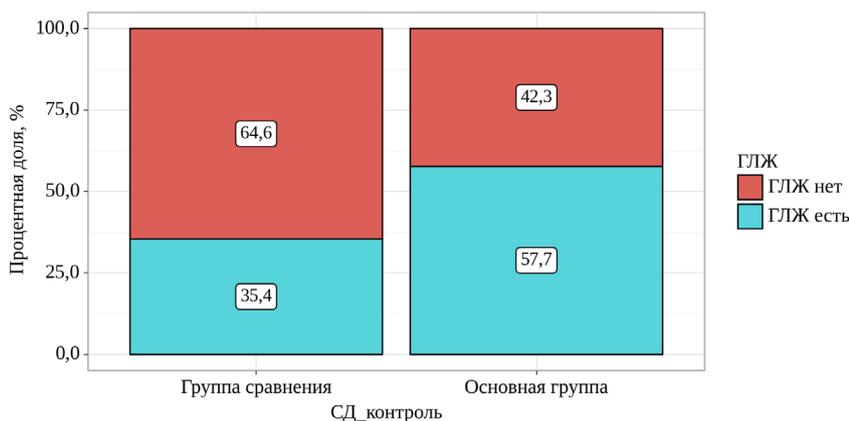


Рисунок 2. Частота гипертрофии левого желудочка в основной группе и группе сравнения (по данным эхокардиографии)
 Figure 2. Frequency of left ventricular hypertrophy in diabetes and control groups (according to echocardiography)

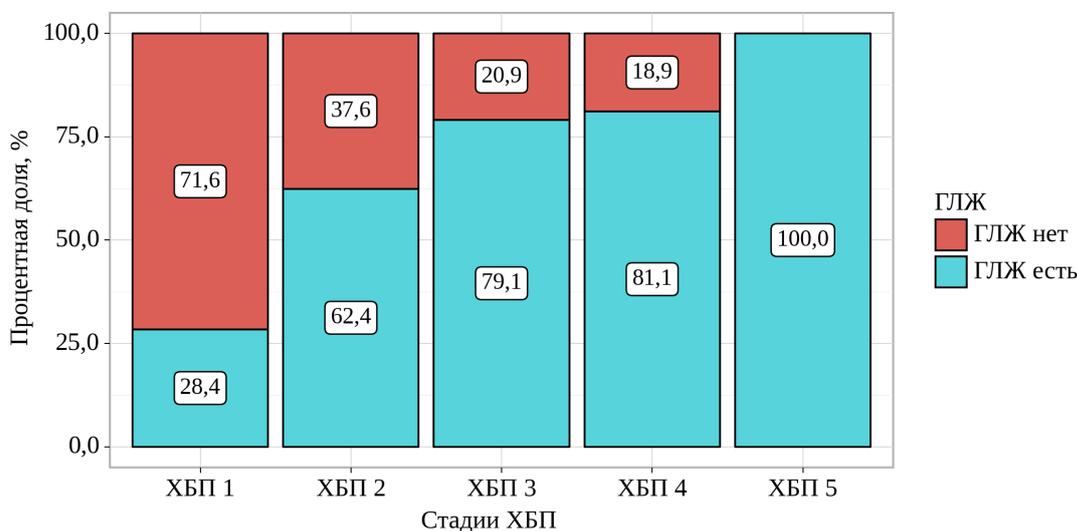


Рисунок 3. Частота гипертрофии левого желудочка в основной группе в зависимости от стадии ХБП (по данным эхокардиографии)
 Figure 3. Frequency of left ventricular hypertrophy in diabetes and control groups depending on the stage of CKD (according to echocardiography)

Анализ ОТС ЛЖ и ИММЛЖ позволил определить наличие структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка у 303 (67,4 %) пациентов основной группы. В группе сравнения

достоверно меньшее количество пациентов имели различные варианты нарушений геометрии сердца (28 (43,1 %) пациентов) (таблица 3).

Таблица 3. Варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов основной группы и группы сравнения
 Table 3. Cardiac remodeling in diabetes and control groups

Показатель	Основная группа, n = 449	Группа сравнения, n = 65	p
Концентрическая гипертрофия, n (%)	134 (29,8)	10 (15,4)	0,016
Концентрическое ремоделирование, n (%)	44 (9,8)	5 (7,7)	NS
Нормальная геометрия, n (%)	146 (32,5)	37 (56,9)	< 0,001
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	125 (27,8)	13 (20,0)	NS

Примечание. n – абсолютное число пациентов, имеющих данный признак, (%) – % от общего числа пациентов группы.

Как видно из данных таблицы 3, у 134 (29,8 %) пациентов с СД выявлена концентрическая ГЛЖ, у 44 (9,8 %) пациентов — концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 125 (27,8 %) — эксцентрическая ГЛЖ, у 146 (32,5 %) — нормальная геометрия левого желудочка.

В группе сравнения у большинства пациентов преобладал нормальный тип геометрии (37 (56,9 %)) и эксцентрическая гипертрофия в 20 % (n = 13) наблюдений, концентрическая гипертрофия ЛЖ и концентрическое ремоделирование ЛЖ были зарегистрированы в 15,4 % (n = 10) и в 7,7 % (n = 5) случаях.

Геометрия левого желудочка вносит огромный вклад в прогноз. Так, по данным Tomura M. с соавт. наиболее неблагоприятный прогноз наблюдается при формировании концентрической гипертрофии (смертность у таких пациентов составляла 21 %, развитие сердечно-сосудистых осложнений — у 31 %) [12]. Гипертрофия левого

желудочка и хроническая перегрузка миокарда ведут к нарушению сокращения и расслабления кардиомиоцитов и дилатации левого желудочка с увеличением лизосомальных структур в гипертрофированных клетках миокарда, что способствует аутолизу и контролируемой смерти кардиомиоцитов и, как следствие, развитию хронической сердечной недостаточности [13–15].

Полученную достоверно большую частоту развития концентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с СД по сравнению с группой сравнения можно объяснить рядом взаимосвязанных факторов, ключевую роль среди которых играет гипергликемия. Данный процесс усугубляется при снижении функциональной способности почек. При выделении групп пациентов с СД в зависимости от стадии ХБП тенденция к увеличению частоты концентрической гипертрофии ЛЖ возрастала и составила 78,6 % у пациентов с ХБП 5 (таблица 4).

Таблица 4. Варианты структурно-геометрического ремоделирования сердца у пациентов основной группы в зависимости от стадии ХБП

Table 4. Cardiac remodeling in diabetes and control groups depending on the stage of CKD

Показатель	Категории	Стадии ХБП					p
		ХБП 1	ХБП 2	ХБП 3	ХБП 4	ХБП 5	
Геометрия	концентрическая гипертрофия, n (%)	29 (17,9)	35 (24,8)	21 (31,3)	16 (43,2)	33 (78,6)	< 0,001*
	концентрическое ремоделирование, n (%)	18 (11,1)	19 (13,5)	5 (7,5)	2 (5,4)	0 (0,0)	$P_{\text{ХБП 1-ХБП 2}} < 0,001$
	нормальная геометрия, n (%)	98 (60,5)	34 (24,1)	9 (13,4)	5 (13,5)	0 (0,0)	$P_{\text{ХБП 1-ХБП 3}} < 0,001$
	эксцентрическая гипертрофия, n (%)	17 (10,5)	53 (37,6)	32 (47,8)	14 (37,8)	9 (21,4)	$P_{\text{ХБП 1-ХБП 4}} < 0,001$ $P_{\text{ХБП 1-ХБП 5}} < 0,001$ $P_{\text{ХБП 2-ХБП 5}} < 0,001$ $P_{\text{ХБП 3-ХБП 5}} < 0,001$ $P_{\text{ХБП 4-ХБП 5}} = 0,013$

*p < 0,05 по отношению к группе сравнения.

Примечание. n — абсолютное число пациентов, имеющих данный признак, (%) — % от общего числа пациентов группы.

В проведенных ранее исследованиях в основном показана прямо пропорциональная взаимосвязь увеличения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при снижении СКФ [16–18]. По данным таблицы 4 видно, что частота развития концентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с СД, начиная с ХБП 2, т. е. с уровня рСКФ 60–90 мл/мин/1,72 м², составляет 24,1 %,

что превышает в 2 раза частоту выявления данного типа ремоделирования миокарда у пациентов без СД (12,3 %).

Корреляционный анализ показал связь показателей ИММЛЖ с возрастом, уровнем креатинина, рСКФ, а также НbA1с. Значения ИММЛЖ прямо зависели от концентрации СРБ, натрийуретических пептидов и гомоцистеина (таблица 5).

Таблица 5. Корреляционные коэффициенты взаимосвязи ИММЛЖ с исследуемыми параметрами
 Table 5. Correlation coefficients for the relationship between LVMI and the studied parameters

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	теснота связи по шкале Чеддока	ρ
Возраст — ИММЛЖ	0,239	Слабая	< 0,001*
Длительность СД — ИММЛЖ	0,068	Нет связи	0,152
САД — ИММЛЖ	0,208	Слабая	< 0,001*
Са общий — ИММЛЖ	0,124	Слабая	0,020*
Креатинин — ИММЛЖ	0,530	Заметная	< 0,001*
рСКФ — ИММЛЖ	-0,566	Заметная	< 0,001*
НbA1c — ИММЛЖ	0,108	Слабая	0,022*
ХСЛПНП — ИММЛЖ	0,095	Нет связи	0,043*
ИММЛЖ — ИММЛЖ	0,929	Весьма высокая	< 0,001*
СРБ — ИММЛЖ	0,278	Слабая	< 0,001*
Гомоцистеин — ИММЛЖ	0,314	Умеренная	< 0,001*
NTproBNP — ИММЛЖ	0,363	Умеренная	< 0,001*
BNP — ИММЛЖ	0,363	Умеренная	< 0,001*

* $p < 0,05$.

Множественный линейный регрессионный анализ с включением в модель возраста, уровня САД и ДАД, кальция, СРБ, гомоцистеина, ХСЛПНП, НbA1c и креатинина продемонстрировал независимое от участия других факторов влияние на величину ИММЛЖ возраста ($\beta = 0,30$, $p = 0,01$) и концентрации креатинина сыворотки крови ($\beta = 0,15$, $p < 0,0001$), что подтверждает их самостоятельное патогенетическое значение (таблица 6). Влияние креатинина на величину ИММЛЖ объясняется развивающейся ХБП, являющейся осложнением СД, что потенцирует системное воспаление и последующую дис-

функцию микроваскуляторного русла. Данные процессы приводят к жесткости миокарда, гипертрофии, интерстициальному фиброзу и в итоге — к формированию сердечной недостаточности у пациентов с СД [19]. Также есть данные, демонстрирующие возрастное ремоделирование миокарда, а именно то, что с возрастом масса миокарда левого желудочка с поправкой на площадь поверхности тела, по данным эхокардиографии, увеличивается [20]. Однако, по-нашему мнению, развивающиеся изменения обусловлены в большей степени экстракардиальным влиянием, а не собственно старением сердца.

Таблица 6. Множественный линейный регрессионный анализ ИММЛЖ со значимыми факторами, заданными для возраста, САД, кальция, СРБ, гомоцистеина, ХСЛПНП, НbA1c, креатинина
 Table 6. Multiple linear regression analysis of LVMI with significant factors set for age, SBP, calcium, C-reactive protein, homocysteine, CLDL, HbA1c, creatinine

Параметры	β	ρ	95 % ДИ
Возраст	0,30	0,01	0,07; 0,53
САД	0,12	0,14	-0,04; 0,28
Кальций	5,06	0,5	-9,61; 19,73
СРБ	0,24	0,21	-0,14; 0,62
Гомоцистеин	0,48	0,08	-0,05; 1,01
ХСЛПНП	-0,66	0,64	-3,39; 2,07
НbA1c	1,00	0,26	-0,76; 2,75
Креатинин	0,15	< 0,0001	0,11; 0,19
$R^2 = 0,43$			

Примечание. β — нестандартизированный регрессионный коэффициент; ДИ — доверительный интервал.

Как известно, высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП обусловлен сочетанным действием традиционных и обусловленных уреимией, нетрадиционных, факторов. В первую очередь, это раннее развитие ГЛЖ и его ремоделирование. В нашем исследовании установлено, что у пациентов с СД чаще выявляется ГЛЖ (57,7 %) по сравнению с пациентами без СД (35,4 %), при этом частота выявления значимо возрастает на ранних стадиях ХБП (при ХБП 3 — 79,1 %) и достигает 100 % при ХБП 5.

Структурно-геометрическое ремоделирование сердца в группе СД выявлено у 57,6 % пациентов. При этом частота концентрической ГЛЖ составляла 29,8 %, что является прогностически неблагоприятным в плане дальнейшего развития и прогрессирования сердечной недостаточности.

Заключение

У пациентов с СД чаще выявляется ГЛЖ (57,7 %), по сравнению с пациентами без СД (35,4 %), при этом частота выявления значимо возрастает на ранних стадиях ХБП (при ХБП 3 — 79,1 %) и достигает 100 % при ХБП 5.

Частота концентрической гипертрофии ЛЖ постепенно возрастает по мере снижения функции почек (с 17,9 % при ХБП 1 до 78,6 % при ХБП 5, $p < 0,001$).

Изучение особенностей ремоделирования миокарда у пациентов с СД и ХБП имеет важное значение при определении сердечно-сосудистого прогноза.

Список литературы / References

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: <https://doi.org/10.5061/dryad.3s7rd>
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet*. 2013;382(9889):339-352. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60595-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4)
- Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Jan-Feb;63(1):10-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.009>
- Brooks JE, Soliman EZ, Upadhy B. Is Left Ventricular Hypertrophy a Valid Therapeutic Target? *Curr Hypertens Rep*. 2019 May 20;21(6):47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0952-9>
- Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
- Peng ML, Fu Y, Wu CW, Zhang Y, Ren H, Zhou SS. Signaling Pathways Related to Oxidative Stress in Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 15;13:907757. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907757>
- Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):585-607. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2>
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-271. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al: 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Eguchi K, Ishikawa J, Hoshida S, et al. Differential impact of left ventricular mass and relative wall thickness on cardiovascular prognosis in diabetic and nondiabetic hypertensive subjects. *Amer Heart J*. 2007;154(1):9-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.04.021>
- Joseph G, Marott JL, Biering-Sørensen T, Johansen MN, Saevereid HA, Nielsen G, et al. Level of Physical Activity, Left Ventricular Mass, Hypertension, and Prognosis. *Hypertension*. 2020 Mar;75(3):693-701. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14287>
- Tomura M, Hamasaki Y, Komaru Y, Miyamoto Y, Matsuura R, Matsumoto A, et al. Prognostic significance of concentric left ventricular hypertrophy at peritoneal dialysis initiation. *BMC Nephrol*. 2021 Apr 16;22(1):135. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02321-1>
- Lindholm L, Ibsen H. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-1010. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3)
- Camici PG, Tschöpe C, Di Carli MF, Rimoldi O, Van Linthout S. Coronary microvascular dysfunction in hypertrophy and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020 Mar 1;116(4):806-816. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa023>
- Ato D. Brachial-ankle pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, and prognosis. *Vasc Health Risk Manag*. 2018 Oct 24;14:321-348. DOI: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S179366>
- Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017;191:32-43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479254>
- Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, de Oliveira RB, Massy ZA, Sarafidis P, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association. *Cardiovasc Res*. 2023 Sep 5;119(11):2017-2032. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad083>
- Денисова А.Г. Кардиоваскулярные нарушения при сахарном диабете 2-го типа: клинико-инструментальные аспекты прогнозирования и оптимизации терапии : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.05. Самара, 2017. 304 с.
- Denisova AG. cardiovascular disorders with diabetes mellitus of the 2nd type: clinical and instrumentation aspects of therapy prognosis and optimization: dissertation PhD : 14.01.05. Samara, 2017. 304 p.
- Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022 Aug;18(8):524-537. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00576-x>
- Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol*. 1989 Nov 1;64(16):1066-1068. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(89\)90816-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(89)90816-3)

Информация об авторах / Information about the authors

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Пчелин Иван Юрьевич, к.м.н., доцент, выполняющий лечебную работу кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

e-mail: ewan2008@bk.ru

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

Боровец Яна Анатольевна, врач-эндокринолог, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1637>;

e-mail: yana.gh.l.br@gmail.com

Ярец Юлия Игоревна, к.м.н., доцент, заведующий клинко-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

Мохорт Татьяна Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

e-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Volha N. Vasilkova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Diseases No.1 with the course of Endocrinology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6956-9014>

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Ivan Yu. Pchelin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor performing clinical work at the Department of Faculty Therapy, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-3890>

e-mail: ewan2008@bk.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

Yana A. Borovets, Endocrinologist, Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8884-1637>

e-mail: yana.gh.l.br@gmail.com

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

Tatsiana V. Mokhort, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

e-mail: tatsianamokhort@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Василькова Ольга Николаевна

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Volha N. Vasilkova

e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 29.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 17.01.2024

Принята к публикации / Revised 21.02.2024

УДК 616-089.5-0131.83

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-07>

Сравнительная оценка показателей гемодинамики при анестезиологическом обеспечении ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей

Ю. Э. Розин

Могилевская областная детская больница, г. Могилев, Беларусь

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения

УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ показателей гемодинамики при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей, выполненных в условиях многокомпонентной сбалансированной общей и сочетанной анестезии.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование. В исследование было включено 60 детей в возрасте от 6 до 17 лет, которым выполняли плановые ортопедо-травматологические оперативные вмешательства на нижних конечностях. Пациенты в зависимости от метода анестезии были разделены на две группы: 1-я группа (n = 25) — многокомпонентная сбалансированная общая анестезия, 2-я группа (n = 35) — сочетанная анестезия (многокомпонентная сбалансированная общая анестезия в комбинации с проводниковыми блокадами седалищного и бедренного нерва). Для решения поставленных задач проводили сравнительный анализ показателей частоты сердечных сокращений, систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД) на семи этапах исследования: 1-й этап — исходный, ребенок на операционном столе; 2-й этап — индукция в анестезию; 3-й этап — постановка ларингеальной маски; 4-й этап — начало операции; 5-й этап — травматичный этап операции; 6-й этап — окончание операции; 7-й этап — после удаления ларингеальной маски.

Результаты. Во всех случаях оперативные вмешательства были успешными. В результате исследования установлено, что в группе детей, где использовалась многокомпонентная общая анестезия на 4-м (начало операции), 5-м (травматичный этап операции) и 6-м (окончание операции) этапах показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) были больше по сравнению с группой сочетанной анестезии. Показатели систолического и среднего артериального давления на травматичном этапе операции также были выше у детей, которым проводили многокомпонентную общую анестезию.

Значения диастолического артериального давления не различались между группами на протяжении всего исследования, за исключением 3-го этапа (постановка ларингеальной маски), где более низкие показатели отмечались у пациентов 1-й группы.

Заключение. Сочетанные методы обезболивания на основе комбинации многокомпонентной общей анестезии и проводниковых блокад периферических нервов обеспечивают наибольшую гемодинамическую стабильность при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей.

Ключевые слова: детская ортопедия, гемодинамика, сочетанная анестезия, операции на нижних конечностях, общая анестезия

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Розин ЮЭ. Сравнительная оценка показателей гемодинамики при анестезиологическом обеспечении ортопедо-травматологических операций на нижних конечностях у детей. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):59–66. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-07>

Comparative assessment of hemodynamic parameters during anesthesia in orthopedic and traumatological operations on the lower extremities in children

Yuri E. Rozin

Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Belarus
Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To conduct a comparative analysis of hemodynamic parameters during orthopedic and traumatological operations on the lower extremities in children performed under conditions of multicomponent balanced general and combined anesthesia.

Materials and methods. A single-center prospective study. The present study included 60 children aged 6 to 17 years who underwent planned orthopedic and trauma surgery interventions on the lower extremities. Patients were divided into two groups depending on the method of anesthesia: Group 1 (n=25) - multicomponent balanced general anesthesia, Group 2 (n=35) - combined anesthesia (multicomponent balanced general anesthesia in combination with regional blocks of the sciatic and femoral nerves). To solve these problems, a comparative analysis of heart rate, systolic, diastolic and mean arterial blood pressure was carried out at seven stages of the study: 1st stage - initial, child on the operating table; 2nd stage - induction of anesthesia; 3rd stage - placement of the laryngeal mask; 4th stage - start of the operation; 5th stage - traumatic stage of the operation; 6th stage - completion of the operation; 7th stage - after removal of the laryngeal mask.

Results. In all cases, the surgical interventions were successful. The study found that in the group of children who underwent multicomponent general anesthesia at the 4th (start of surgery), 5th (traumatic stage of surgery) and 6th (end of surgery) stages, heart rate (HR) was higher compared to the group of combined anesthesia. Systolic and mean arterial blood pressure during the traumatic phase of surgery were also higher in children undergoing multicomponent general anesthesia.

The values of diastolic blood pressure did not differ between groups throughout the study with the exception of the 3rd stage (laryngeal mask placement) where lower values were observed in patients of the Group 1.

Diastolic blood pressure values did not differ between groups throughout the study, with the exception of 3th stage (laryngeal mask placement), where lower values were noted in Group 1 patients.

Conclusion. Combined methods of anesthesia based on the combination of multicomponent general anesthesia and conductive peripheral nerve blocks provide the greatest hemodynamic stability during orthopedic and traumatologic surgeries on the lower extremities in children.

Keywords: *pediatric orthopedics, hemodynamics, combined anesthesia, operations on the lower extremities, general anesthesia*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Rozin YuE. Comparative assessment of hemodynamic parameters during anesthesia in orthopedic and traumatological operations on the lower extremities in children. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):59–66. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-07>

Введение

Оказание эффективной медицинской помощи детям с патологией опорно-двигательного аппарата во многом зависит от доступности применения высокотехнологичных методов хирургического лечения и реабилитации [1].

За последнее десятилетие в клиническую практику внедрены высокотехнологичные оперативные вмешательства при ряде заболеваний, которые ранее лечились консервативно. Особенности данных операций являются большая продолжительность, многоэтапность и высокая степень травматичности [2]. Все эти факторы могут приводить к таким гемодинамиче-

ским нарушениям, как интраоперационная гипотензия и гипертензия. А те в свою очередь — к таким послеоперационным осложнениям, как острое повреждение почек, нарушение мозгового кровообращения и миокардиальная дисфункция [3]. В связи с этим особенно важным является использование таких методов анестезии, которые позволяют свести к минимуму возможные нарушения гемодинамики или вообще предупредить их [4]. Это необходимо, поскольку известно, что недостаточная аналгезия во время операции приводит к активации симпатического отдела вегетативной нервной системы и массивному выбросу катехоламинов, что клинически прояв-

ляется тахикардией и повышением артериального давления [5]. В свою очередь увеличение концентрации ингаляционных анестетиков на вдохе и применение высоких доз наркотических анальгетиков приводит к гипотензии и нарушениям микроциркуляции.

На сегодняшний день наиболее распространенным методом анестезиологического обеспечения при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей остается многокомпонентная сбалансированная общая анестезия [6, 7]. Однако во многих больничных организациях широко используются сочетанные виды обезболивания, в частности комбинация многокомпонентной общей анестезии и проводниковых блокад периферических нервов [7, 8]. Их преимуществами, по сравнению с другими видами анестезии, являются наибольшая гемодинамическая стабильность, снижение концентраций ингаляционных анестетиков и дозировок наркотических анальгетиков, уменьшение необходимости в послеоперационной респираторной поддержке, раннее восстановление функции кишечника, длительное послеоперационное обезболивание [8, 9, 10].

Цель исследования

Провести сравнительный анализ показателей гемодинамики при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей, выполненных в условиях многокомпонентной сбалансированной общей и сочетанной анестезии.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное исследование за период с 01.12.2021 по 01.09.2023 г. На проведение исследования было получено разрешение независимого этического комитета ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (с 1 октября 2023 г. — Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет»), протокол № 7 от 13.10.2021 г.

В исследование было включено 60 детей в возрасте от 7 до 17 лет, которым выполняли плановые оперативные вмешательства на уровне стопы, голени, голеностопного и коленного суставов. Характеристика проведенных оперативных вмешательств представлена в таблице 1. В зависимости от метода анестезии пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу включены 25 детей, которым выполняли многокомпонентную сбалансированную общую анестезию. Во 2-ю группу включены 35 детей, которым проводили сочетанную анестезию. Статистически достоверных различий по полу, возрасту, массе тела, росту, продолжительности оперативного вмешательства и длительности анестезии между группами не отмечалось. Все пациенты при оценке операционно-анестезиологического риска по классификации AAA и физического статуса по шкале ASA относились к I–II классу. Общая характеристика пациентов обеих групп представлена в таблице 2.

Критерии включения:

1. Возраст от 6 до 17 лет.
2. Оценка физического статуса по шкале ASA — I–II класс.
3. Наличие показаний к оперативному вмешательству на нижних конечностях.
4. Подписанное информированное согласие родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании.
2. Хирургические вмешательства на обеих нижних конечностях за одну операцию.
3. Аллергические реакции на компоненты анестезии.
4. Инфекционные поражения кожи в области проведения проводниковой блокады.
5. Оперативные вмешательства в области выше коленного сустава.

Таблица 1. Характеристика оперативных вмешательств
Table 1. Characteristics of surgical interventions

Название оперативного вмешательства	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 35)	p
Корректирующие операции по поводу деформаций стоп (n)	15	19	0,65 ¹
Удаление новообразований костей стоп, голени (n)	5	5	0,4 ²
Открытая репозиция, остеосинтез костей голени (n)	3	8	0,23 ²
Оперативные вмешательства в области коленного сустава (n): открытая репозиция, остеосинтез мыщелков бедра, надколенника артроскопия коленного сустава, удаление мениска	1 1	1 1	0,67 ² 0,67

Примечание. 1 — для статистического анализа использован критерий χ^2 Пирсона; 2 — для статистического анализа использован двусторонний критерий Фишера.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, Me [LQ; UQ]

Table 2. General characteristics of patients Me [LQ; UQ]

Критерии оценки	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 35)	Значение p для статистического критерия
Возраст, лет	12 [9; 13]	13 [10; 14]	0,34 ¹
Масса, кг	54 [35; 59]	48 [36; 64]	0,75 ¹
Рост, см	154 [142; 166,5]	154,5 [145; 165]	0,79 ¹
Соотношение по полу, муж./жен.	10/15	16/19	0,67 ²
Длительность операции, мин	70 [60; 90]	65 [60; 90]	0,45 ¹
Длительность анестезии, мин	110 [100; 130]	110 [110; 130]	0,19 ¹

Примечание. 1 — для статистического анализа использован критерий Манна – Уитни; 2 — для статистического анализа использован критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях пациенты были госпитализированы в плановом порядке и осмотрены врачом анестезиологом-реаниматологом не позднее 24 ч до начала операции. С целью премедикации использовали диазепам перорально в дозировке 5 мг за 2 ч до начала хирургического вмешательства. В операционной ребенка укладывали на операционном столе и обеспечивали анестезиологический мониторинг.

Выбор способа индукции зависел от эмоционального статуса и возраста ребенка. Детям в возрасте до 8 лет, а также эмоционально лабильным пациентам индукцию в анестезию осуществляли ингаляционно севофлураном начиная с 7 объемных % в сочетании с кислородо-воздушной смесью (0,5/0,5) и фентанилом. Детям старше 8-летнего возраста — внутривенным введением пропофола 1 % в дозировке 1,8–2 мг/кг в комбинации с фентанилом.

Количество фентанила 0,005 % на этапе индукции составляло 0,5 мг/кг, но не более 1 мл. Пациентам, которым в качестве гипнотика использовали пропофол, с целью миоплегии применяли сукцинилхолин 2 % в дозировке 1–2 мг/кг. После достижения необходимого уровня анестезии выполняли постановку ларингеальной маски второго поколения I-Gel. Искусственную вентиляцию легких проводили наркозно-дыхательным аппаратом Primus («Dräger», Германия) в режиме с контролем по давлению по полузакрытому контуру. Дыхательный объем поддерживали из расчета 6–8 мл/кг идеальной массы тела. Поддержание анестезии обеспечивали севофлураном в сочетании с кислородо-воздушной смесью (0,4/0,6). Минимальную альвеолярную концентрацию (МАК) ингаляционного анестетика поддерживали на уровне 0,9–1,1 у пациентов 1-й группы и на уровне 0,5–0,7 — у пациентов 2-й группы. Введение миорелаксантов на эта-

пе поддержания анестезии не проводилось. С анальгетической целью у детей в 1-й группе использовали внутривенное введение фентанила 0,005 % в количестве 4,1 [3,3; 5,0] мг/кг.

Пациентам 2-й группы выполняли проводниковые блокады седалищного и бедренного нервов под ультразвуковым контролем. Для верификации блокируемых нервов использовали визуализацию аппаратом для УЗИ LOGIQ P5 («General Electric», Корея) с линейным датчиком 12 МГц и электронейростимуляцией аппаратом Stimuplex 12 HNS («B. Braun», Германия). Блокаду седалищного нерва осуществляли подъягодичным доступом в положении ребенка лежа на животе либо на боку. Иглу вводили в асептических условиях под углом 30°, отступив 1 см от датчика, по методике «in plane». Достижение параневрального пространства определяли по визуализации кончика иглы, а также получением сокращений мышц стопы при силе тока 0,3–0,5 мА. После проведения аспирационной пробы раствор местного анестетика вводили фракционно по 0,5–1 мл до полного его распространения вокруг нерва. Для обеспечения блокады использовали комбинацию лидокаина 1 % в количестве 1,51 [1,27; 1,9] мг/кг и ропивакаина 0,5 % — 0,77 [0,63; 0,96] мг/кг в соотношении 1:1 [11, 12]. Блокаду бедренного нерва осуществляли паховым доступом в положении ребенка лежа на спине. При электростимуляции ориентировались на сокращение четырехглавой мышцы бедра и надколенника. Для блокады седалищного нерва вводили 2/3 рассчитанного объема анестетика и 1/3 — для блокады бедренного нерва.

Инфузионную терапию во время хирургического вмешательства осуществляли 0,9 % NaCl в объеме суммы физиологической потребности в жидкости и текущих патологических потерь. Объем инфузионной терапии во время опе-

рации составил 6,2 [5; 7,4] мл/кг/ч в 1-й группе и 5,3 [4,5;7,0] мл/кг/ч — во 2-й группе. Статистически значимые различия между исследуемыми группами отсутствовали.

Интраоперационно проводился анестезиологический мониторинг, который включал измерение неинвазивного АД, определение ЧСС, электрокардиографию (ЭКГ), пульсоксиметрию, термометрию, контроль газового состава во вдыхаемой и выдыхаемой дыхательной смеси, определение минимальной альвеолярной концентрации ингаляционного анестетика, концентрации двуокси углерода на вдохе и выдохе, показателей легочной механики, биспектрального индекса (BIS).

С целью решения поставленных задач исследования оценивались следующие показатели гемодинамики: ЧСС, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Данные показатели регистрировались в карте исследования на семи этапах:

1-й — исходный, ребенок на операционном столе;

2-й — индукция в анестезию;

3-й — постановка ларингеальной маски;

4-й — начало операции;

5-й — травматичный этап операции;

6-й — окончание операции;

7-й — после удаления ларингеальной маски.

После окончания анестезии пациенты транспортировались в палату ортопедо-травматологического отделения или в отделение анестезиологии и реанимации.

Для статистической обработки полученных данных использовали программу «Statistica», 7.0. Проверку нормальности распределения проводили при помощи критерия Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение количественных

признаков было отличное от нормального, для проверки значимости статистических гипотез использовали непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы [Me] и нижнего и верхнего квартиля [LQ; UQ]. Для сравнения двух независимых групп применяли критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных двух независимых групп проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона, при числе наблюдений менее 10 применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, а при числе наблюдений 5 и менее использовали точный критерий Фишера. Для сравнения зависимых переменных между этапами исследования использовали критерий Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей ЧСС во время анестезии выявил следующее: на 1, 2, 3 и 7-м этапах исследования статистически достоверные различия между группами отсутствовали. На 4-м (начало операции), 5-м (травматичный этап операции) и 6-м (окончание операции) этапах у пациентов 1-й группы отмечались более высокие показатели ЧСС по сравнению со 2-й группой. В группе детей, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная общая анестезия, при поэтапном сравнении статистически значимые различия в показателях ЧСС отсутствовали. У пациентов с сочетанной анестезией отмечалось статистически достоверное снижение ЧСС на 4-м (начало операции) и восстановление до исходных значений на 6-м (окончание операции) и 7-м (после удаления ларингеальной маски) этапах (таблица 3).

Таблица 3. Динамика показателей частоты сердечных сокращений у пациентов 1-й и 2-й группы на различных этапах анестезии, Me [LQ; UQ]

Table 3. Dynamics of heart rate indicators in patients of groups 1 and 2 at various stages of anesthesia Me [LQ; UQ]

Номер группы	Этапы исследования						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
1-я	98 [88; 110]	94 [80; 108]	92 [84; 110]	86 [76; 104]	94 [79; 107]	90 [84; 105]	92 [84; 102]
2-я	90 [86; 112]	92# [82; 102]	94 [82; 103]	75*# [66; 82]	76* [66; 83]	82*# [73; 90]	88# [81; 94]

*Достоверность различий показателей между двумя группами ($p < 0,05$), критерий Манна – Уитни.

Достоверность различий показателей по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$), критерий Вилкоксона.

Динамика показателей систолического, диастолического и среднего АД на этапах исследо-

вания у пациентов обеих групп представлена в таблице 4.

Таблица 4. Динамика показателей артериального давления у пациентов 1-й и 2-й группы на различных этапах анестезии, Me [LQ; UQ]

Table 4. Dynamics of blood pressure in patients of groups 1 and 2 at various stages of anesthesia Me [LQ; UQ]

Номер группы	Этапы исследования						
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й
Систолическое АД, мм рт. ст.							
1-я	121 [117; 127]	108# [97; 120]	102# [96; 113]	101 [94; 104]	104# [100; 111]	103 [99; 116]	117# [109; 125]
2-я	125 [113; 132]	112# [104; 122]	112 [98; 125]	98# [93; 103]	98* [94; 104]	104# [100; 112]	115# [108; 121]
Диастолическое АД, мм рт. ст.							
1-я	74 [70; 85]	60# [50; 66]	53*# [48; 56]	52 [47; 58]	56 [47; 64]	54 [51; 61]	70# [62; 79]
2-я	74 [69; 80]	63# [55; 71]	57# [50; 66]	52# [48; 55]	53# [48; 59]	59# [52; 63]	66# [60; 79]
Среднее АД, мм рт. ст.							
1-я	94 [88; 99]	75# [72; 86]	73# [69; 80]	73 [68; 78]	78 [70; 83]	75 [71; 84]	87# [82; 96]
2-я	93 [87; 98]	80# [75; 89]	80 [70; 87]	71# [67; 77]	74* [67; 77]	77# [72; 83]	86# [80; 93]

* Достоверность различий показателей между двумя группами ($p < 0,05$), критерий Манна – Уитни,
Достоверность различий показателей по сравнению с предыдущим этапом ($p < 0,05$), критерий Вилкоксона.

Как видно из данных таблицы 4, в группе пациентов, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная общая анестезия на травматичном этапе операции, показатели систолического и среднего АД были выше, чем в группе детей с сочетанной анестезией.

Значения диастолического АД не различались между группами на протяжении всего исследования, за исключением 3-го этапа (постановка ларингеальной маски), где более низкие показатели отмечались у пациентов 1-й группы.

При сравнении показателей внутри групп отмечалось снижение значений АД на этапах индукции в анестезию и постановки ларингеальной маски как в группе многокомпонентной общей анестезии, так и в группе сочетанной анестезии, что обусловлено гипотензивным эффектом севофлурана и пропофола. Также обращает на себя внимание следующий факт: в начале операции у пациентов 2-й группы отмечалось статистически значимое снижение показателей систолического, диастолического и среднего АД в ответ на разрез кожи по сравнению с 3-м этапом, а у

детей в 1-й группе данные показатели не менялись до момента травматичного этапа операции, где отмечался рост систолического АД в ответ на хирургическую травму. На 6-м этапе (окончание операции) в группе сочетанной анестезии отмечался рост показателей АД по сравнению с 5-м этапом. Отмечался статистически достоверный рост данных показателей и после удаления ларингеальной маски, но уже в обеих исследуемых группах ($p < 0,05$).

В ходе исследования также выявлены статистически значимые различия между группами и в потребности в ингаляционном анестетике на 4, 5, 6-м этапах периоперационного периода (таблица 5). Данные наблюдения могут свидетельствовать о более высокой потребности в ингаляционном анестетике в группе детей, которым проводилась многокомпонентная сбалансированная общая анестезия.

Таблица 5. Показатели минимальной альвеолярной концентрации (МАК) ингаляционного анестетика у пациентов 1-й и 2-й группы на этапах оперативного вмешательства, Ме [LQ; UQ]
 Table 5. Indicators of minimum alveolar concentration (MAC) of inhalation anesthetic in patients of groups 1 and 2 at the stages of surgical intervention Me [LQ; UQ]

Показатель/этап операции	Группа 1 (n = 25)	Группа 2 (n = 35)	Значение p для статистического критерия Манна – Уитни
МАК, ед. (4-й этап — начало операции)	1,1 [0,9; 1,1]	0,6 [0,6; 0,7]	0,00001
МАК, ед. (5-й этап — травматичный этап операции)	1,1 [0,9; 1,2]	0,6 [0,6; 0,6]	0,00001
МАК, ед. (6-й этап — окончание операции)	0,9 [0,8; 1,0]	0,5 [0,5; 0,6]	0,00001

Осложнений, связанных с проведением анестезии, отмечено не было. Неблагоприятные инциденты отмечались в 13 случаях. У пациентов 1-й группы общее количество неблагоприятных инцидентов составило 7: интраоперационной гипотензии, купированной волемиической нагрузкой — 1 эпизод, брадикардии — 1 эпизод, послеоперационной тошноты и рвоты — 5 случаев. У пациентов 2-й группы отмечался 1 эпизод брадикардии и 5 случаев послеоперационной тошноты и рвоты.

Статистически достоверных различий по количеству неблагоприятных инцидентов между группами получено не было, $p = 0,52$ для критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса на непрерывность.

Полученные в результате настоящего исследования данные свидетельствуют, что обе методики анестезии обеспечивают стабильные показатели гемодинамики на всех этапах хирургического вмешательства. Однако более выраженная степень антиноцицептивной защиты отмечалась в группе пациентов с сочетанной анестезией, о чем свидетельствуют более стабильные показатели ЧСС как в начале операции, так и на травматичном ее этапе. При сравнении показателей АД на травматичном этапе хирургического вмешательства показатели систолического и среднего АД аналогично были выше в группе детей, которым проводилась многокомпонентная общая анестезия. Благоприятное влияние на гемодинамический профиль при использовании сочетанных методов обезболивания на основе комбинации общей анестезии и проводниковых блокад периферических нервов у детей подтверждают и другие исследования.

Влияние многокомпонентной общей сбалансированной анестезии и сочетанной анестезии (многокомпонентная общая анестезия в сочетании с блокадой отдела подвздошной фасции) на показатели гемодинамики при оперативных вмешательствах по поводу перелома бедренной кости у 80 детей в возрасте от 7 до 12 лет изучили Н. Zhong et al. [13]. В зависимости от методики анестезии пациенты были разделены на две группы. Авторы проанализировали значения и динамику

ЧСС, систолического, диастолического АД на пяти этапах исследования. В группе детей, у которых проводили многокомпонентную сбалансированную общую анестезию, показатели ЧСС, систолического и диастолического АД были статистически достоверно выше на 2-м (после интубации трахеи или постановки ларингеальной маски), 3-м (разрез кожи) и 4-м (через 30 минут после начала операции) этапах по сравнению с группой сочетанной анестезии. На основании полученных данных авторы пришли к выводам, что методика сочетанной анестезии позволяет обеспечить более стабильные показатели гемодинамики по сравнению с многокомпонентной сбалансированной общей анестезией во время оперативных вмешательств по поводу перелома бедренной кости у детей.

В 2014 г. О. В. Александрова и Е. В. Девайкин провели комплексный анализ показателей центральной гемодинамики при коррекции врожденных деформаций кисти у 24 детей в возрасте от 5 месяцев до 3 лет, оперированных в условиях сочетанной анестезии [14]. Авторы проанализировали значения и динамику ЧСС, систолического АД, ударного объема, сердечного индекса, фракции выброса левого желудочка, общего периферического сосудистого сопротивления на шести этапах исследования. В результате было установлено, что при использовании сочетанной анестезии сохраняется благоприятный гемодинамический профиль на протяжении всего хирургического вмешательства, а также обеспечивается эффективное обезболивание.

Заключение

Анализ показателей гемодинамики при ортопедо-травматологических операциях на нижних конечностях у детей в нашем стационаре показал, что сочетанные методы обезболивания на основе комбинации многокомпонентной общей анестезии и проводниковых блокад периферических нервов обеспечивают наибольшую гемодинамическую стабильность по сравнению с многокомпонентной сбалансированной общей анестезией.

Список литературы / References

1. Баиндурашвили А.Г., Виссарионов С.В., Соловьева К.С., Залетина А.В. Детский травматизм и оказание специализированной помощи детям в мегаполисе. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2018;8(2):16-23
DOI: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-2-16-23>
Baindurashvili AG, Vissarionov SV, Solov'eva KS, Zaletina AV. Child injuries and specialized care for children in a city. *Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2018; 8(2):16-23. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.30946/2219-4061-2018-8-2-16-23>
2. Чичахов Д.А., Потапов А.Ф., Апросимов Л.А. Фармакоэкономическая оценка анестезии в детской ортопедии. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; (3):126-129.
Chichakhov DA, Potapov AF, Aprosimov LA. Pharmacoeconomic assessment of anesthesia in pediatric orthopedics. *Far Eastern Medical Journal*. 2010;(3):126-129. (In Russ.).
3. Gregory A, Stapelfeldt WH, Khanna AK, Smischney NJ, Boero IJ, Chen Q, Stevens M, Shaw AD. Intraoperative hypotension is associated with adverse clinical outcomes after noncardiac surgery. *Anesthesia and Analgesia*. 2021;132(6):1654-1665.
DOI: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000005250>
4. Лазарев В.В., Салмаси К.Ж., Цыпин Л.Е., Кочкин В.С., Валов А.Л., Этков Д.Б. Гемодинамика при общей анестезии с эпидуральной и без эпидуральной блокады во время трансплантации почки у детей. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;(1):42-45.
Lazarev VV, Salmasi KZh, Tsy-pin LE, Kochkin VS, Valov AL, Ektov DB. Haemodynamics during kidney transplantation and general anaesthesia in combination with epidural block and without it in pediatric patients. *Anesthesiology and Intensive Care*. 2013;(1):42-45. (In Russ.).
5. Александрович Ю. С., Алимханова Г. Н., Пшениснов К. В., Акименко Т. И., Разумов С. А. Анестезия при коррекции аноректальных пороков у детей. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(3):87-95.
DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-87-95>
Aleksandrovich Yu S, Alimkhanova GN, Pshenishnov KV, Akimenko TI, Razumov SA. Anaesthesia in correction of anorectal defects in children. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022; 19(3):87-95. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-3-87-95>
6. Манохина Ю.А., Ульрих Г.Э. Регионарная анестезия у детей с патологией нижних конечностей. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017;11 (3):157-163.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-157-163>
Manokhina YuA, Ul'rikh GE. Regional anesthesia for children with the diseases of lower limbs (review). *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2017; 11(3): 157-163. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-157-163>
7. Кулешов А.В., Куликов А.Ю., Чередниченко А.А., Новикова В.С., Трухин К.С. Особенности анестезии у детей с врожденными аномалиями развития конечностей в условиях многопрофильного стационара. *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2018;67(4):72-78
DOI: <https://doi.org/10.17223/1814147/67/09>
Kuleshov AV, Kulikov AYu, Cherednichenko AA, Novikova VS, Trukhin KS. Peculiarities of anesthesia in children with congenital anomalies of limbs under conditions of multi-specialty hospital. *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2018;67(4):72-78. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17223/1814147/67/09>
8. Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Ребенок и регионарная анестезия – зачем? куда? и как? *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2016;10 (4):243-253.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-243-253>
Zabolotskiy DV, Koryachkin VA. Child and regional anesthesia – what for? where? and how? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2016;10(4):243-253. (In Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-243-253>
9. Heydinger G, Tobias J, Veneziano G. Fundamentals and innovations in regional anaesthesia for infants and children. *Anaesthesia*. 2021;76(1):74-88.
DOI: <https://doi.org/10.1111/anae.15283>
10. Ульрих Г.Э. Левобупивакаин, что известно о применении у детей? (Обзор литературы). *Медицина: Теория и практика*. 2018; 3(4): 200-207.
Ul'rikh GE. Levobupivacaine, what is known about the use in children? (review). *Medicine: Theory and practice*. 2018;3(4):200-207. (In Russ.).
11. Bobik P, Kosel J, Swirydo P, Talalaj M, Czaban I, Radziwon W. Comparison of the pharmacological properties of 0.375% bupivacaine with epinephrine, 0.5% ropivacaine and a mixture of bupivacaine with epinephrine and lignocaine - a randomized prospective study. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*. 2020;54(3):156-160.
DOI: <https://doi.org/10.1080/2000656X.2020.1720999>
12. Печерский В.Г. Повышение эффективности блокады седалищного нерва путем применения комбинации лидокаина и ропивакаина. *Новости хирургии*. 2012;20(5):100-104.
Pecherskiy VG. Efficiency intensification of the sciatic nerve blockade by using the combination of lidocaine and ropivacaine. *Surgery News*. 2012;20(5):100-104. (In Russ.).
13. Zhong H, Deng X, Wang Z. Effects of fascia iliaca compartment block combined with general laryngeal mask airway anesthesia in children undergoing femoral fracture surgery: a randomized trial. *Journal of Pain Research*. 2018;11:2821-2826.
DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S177122>
14. Александрова О.В., Девайкин Е.В. Гемодинамика и вегетативный статус при проводниковой анестезии у детей. *Уральский медицинский журнал*. 2014;(1):65-68.
Aleksandrova OV, Devaykin EV. Hemodynamics and vegetative status during nerve block anesthesia in children. *Ural Medical Journal*. 2014;(1):65-68. (In Russ.).

Информация об авторе / Information about the author

Розин Юрий Эдуардович, врач анестезиолог-реаниматолог, Уз «Могилевская областная детская больница», Могилев, Беларусь; аспирант кафедры детской анестезиологии и реаниматологии, Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-9028>
e-mail: rozinyury@yandex.by

Yuri E. Rozin, Anesthesiologist-resuscitator, Mogilev Regional Children's Hospital, Postgraduate student of the Department of Pediatric Anesthesiology and Reanimatology of the Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8194-9028>
e-mail: rozinyury@yandex.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Розин Юрий Эдуардович
e-mail: rozinyury@yandex.by

Yuri E. Rozin
e-mail: rozinyury@yandex.by

Поступила в редакцию / Received 27.12.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.01.2024

Принята к публикации / Revised 21.02.2024

УДК 616.36-008.6

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>



Влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах

В. Ю. Земко¹, А. М. Дзядзько²

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

²Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, г. Минск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах.

Материалы и методы. Исследование проведено на 39 самцах белых крыс весом 250–400 г. Животным инициировали развитие септического процесса путем внутрибрюшинного введения взвеси культуры *Klebsiella pneumoniae* с одномоментным внутривенным введением поливинилпирролидона (ПВП) и гадолиния в объеме 0,6 мл. На 14-й день животных выводили из эксперимента методом декапитации под легким эфирным наркозом, забирали кровь и печень для биохимического и гистологического исследований.

Результаты. При анализе морфометрических показателей препаратов печени установлен рост количества ядер и незначительное увеличение площади ядер в трех опытных группах в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно гипертрофии ядер и пролиферации как при применении ПВП, так и гадолиния при системном воспалительном ответе и сепсисе. Более того, использование ПВП и гадолиния привело к снижению вероятности перинуклеарного отека, белковой дистрофии и крупнокапельной вакуолизации ($p < 0,05$). При использовании гадолиния диаметр просвета синусоидов был наибольшим и составил 4,47; 3,22–5,63 мкм ($p < 0,05$), причем при септическом шоке не отличался от группы, где использовали ПВП ($p > 0,05$). Из лабораторных показателей выживших особей наиболее низкий уровень АЛт отмечен в опытной группе гадолиния — 53,7; 51,8–55,1 U/L ($p < 0,05$), в то время как наименьший уровень мочевины отмечен при использовании ПВП (5,0; 4,99–5,15 ммоль/л) ($p < 0,05$) в рамках системного воспалительного ответа.

Заключение. Гадолиний и в большей степени ПВП оказывают положительное влияние на детоксикационную функцию печени. Более того, действие ПВП на морфологию и функцию печени различается на этапах септического процесса.

Ключевые слова: септический процесс, печень, поливинилпирролидон, гадолиний

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 выполнена в рамках финансируемой темы НИР «Влияние печеночной дисфункции на развитие системного воспалительного ответа», договор БРФФИ № M23M-046 от 02.05.2023 г.

Для цитирования: Земко ВЮ, Дзядзько АМ. Влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(1):67–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>

Effect of drugs regulating acute immune responses on the liver in septic processes

Viktoryia Yu. Ziamko¹, Alexander M. Dzyadzko²

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

²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of drugs regulating acute immune responses on liver in septic processes.

Materials and methods. The study was conducted on 39 male white rats weighing 250–400 g. The animals were initiated septic process development by intraperitoneal injection of *Klebsiella pneumoniae* culture suspension with simultaneous intravenous injection of polyvinylpyrrolidone (PVP) and gadolinium in the volume of 0.6 ml. On the 14th day the animals were removed from the experiment by decapitation under light ether anesthesia, blood and liver were taken for biochemical and histological studies.

© В. Ю. Земко, А. М. Дзядзько, 2024

Results. When analyzing the morphometric parameters of liver preparations, an increase in the number of nuclei and a slight increase in the area of nuclei in three experimental groups was established by 1,2 times ($p < 0,05$) compared to the control group, which reflects the ongoing processes of hepatocyte regeneration due to possible mechanisms, namely hypertrophy nuclei and proliferation with both PVP and gadolinium in systemic inflammatory response and sepsis. Moreover, the use of PVP and gadolinium led to a decrease in the likelihood of perinuclear edema, protein degeneration and large droplet vacuolization ($p < 0,05$). When using gadolinium, the lumen diameter of the sinusoids was the largest and amounted to 4,47; 3,22-5,63 μm ($p < 0,05$), and in septic shock it did not differ from the group where PVP was used ($p > 0,05$). Of the laboratory parameters of surviving individuals, the lowest ALaT level was noted in the gadolinium experimental group – 53,7; 51,8-55,1 U/L ($p < 0,05$), while the lowest urea level was observed when using PVP (5,0; 4,99-5,15 mmol/l) ($p < 0,05$) as part of a systemic inflammatory response.

Conclusion. Gadolinium and PVP have a positive effect on the detoxification function of liver. Moreover, the effect of PVP on the morphology and function of the liver differs at the stages of septic process.

Keywords: *septic process, liver, polyvinylpyrrolidone, gadolinium*

Author contributions. All authors made significant contributions 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 work was carried out within the framework of the funded research topic «The influence of liver dysfunction on the development of a systemic inflammatory response», BRFFR contract №. M23M-046 dated 05.02.2023.

For citation: *Ziamko VYu, Dzyadzko AM. Effect of drugs regulating acute immune responses on the liver in septic processes. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):67–75. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-08>*

Введение

Иммунomodулирующая функция макрофагов печени косвенно связана с регенераторной способностью различных тканевых пулов печени. Управляемое угнетение клеток Купфера может приводить к подавлению иммунных реакций и, следовательно, уменьшению повреждения гепатоцитов. Так, в ряде экспериментальных работ было установлено ослабление гиперактивации клеток Купфера на фоне введения гадолиния и ПВП с целью повышения выживаемости трансплантированного органа и снижения риска его отторжения [1]. Это является актуальным, учитывая увеличивающееся количество выполняемых трансплантаций печени, в том числе и в Республике Беларусь.

Недавние исследования показали, что предварительная обработка грызунов хлоридом гадолиния предотвращает липополисахарид-индуцированную смертность, повреждение печени и легких и ослабляет продукцию провоспалительных цитокинов и повышенную продукцию противовоспалительных цитокинов в этих тканях [2]. Это связано с селективным эффектом гадолиния на клетки Купфера, которые выражено ингибируются и истощаются этим соединением, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов легочными макрофагами [2]. Учитывая блокирование клеток Купфера с помощью гадолиния и вследствие этого ослабление липополисахарид-индуцированного повреждения легких в результате угнетения апоптоза паренхимы легких, представляет практический интерес

изучение влияния вышеупомянутого препарата на повреждение печени в рамках системного воспалительного ответа (СВО) для возможного использования в трансплантологии. Более того, исследования *in vitro* показали, что гадолиний оказывает сильное ингибирующее действие на способность клеток Купфера к фагоцитозу, которая является дозозависимой, и что только при относительно высоких концентрациях гадолиния, а именно 10–15 мг/кг, он оказывает влияние на жизнеспособность этих клеток [3].

Возможно, предварительная обработка гадолинием ослабляет системные реакции на липополисахарид, ингибируя фагоцитарные свойства клеток Купфера, и тем самым ослабляет патологический каскад цитокинов, инициированный этими клетками, что в конечном итоге приводит к подавлению местной продукции цитокинов клетками легочной паренхимы. Это мнение подтверждается недавним отчетом, в котором описывают ингибирование *in vitro* и *in vivo* индуцированной липополисахаридом активации клеток Купфера, ослабление экспрессии провоспалительных генов цитокинов, таких как TNF- α и MIP-2, и рост экспрессии генов высвобождения противовоспалительных цитокинов, включая IL-10 и MCP-1 [4].

В то же время, согласно данным, полученным Т. Мерсантере и соавт., гадолиамид вызывает гепатоцеллюлярный некроз и апоптоз, приводя к повреждению гепатоцитов, хотя никаких изменений в антиоксидантной способности не происходит, о чем свидетельствовал рост показателей гистологической активности, а также значений

каспазы-3, АсАТ и АлАТ ($p < 0,05$) [5].

Поливинилпирролидон также оказывает депрессивное воздействие на систему мононуклеарных фагоцитов, что подтверждается снижением накопления акридинового оранжевого макрофагами печени на 1-е сутки, уменьшением содержания в крови моноцитов и их фагоцитарной активности на 3-и и 7-е сутки [6]. Кроме того, наночастицы ПВП (10 нм) селективно ингибируют широкий спектр других цитокинов и хемокинов, продуцируемых инфицированными макрофагами. Важно отметить, что наночастицы ПВП вызывали активацию толл-подобного рецептора 2 [TLR2], нуклеотид-связывающего олигомеризационного белка 2 [NOD2], кластера дифференцировки [CD]40, CD80 и CD86 и нисходящих (рецептор-ассоциированная киназа IL-1 3 [IRAK3] и матриксная металлопептидаза 9 [MMP9]) воспалительных сигнальных путей, подавляя экспрессию их транскриптов генов матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), индуцированную бактериями в макрофагах. В совокупности эти данные предоставляют дополнительные доказательства противовоспалительных свойств наночастиц ПВП и открывают новые возможности для их использования в качестве регуляторов воспалительных реакций, вызванных бактериальными агентами, в том числе и в трансплантологии для предотвращения отторжения органа через снижение выраженности системной воспалительной реакции [7].

Привлекательной идеей является возможность применения управляемой фармакологической блокады иммунных функций клеток Купфера для предупреждения развития неуправляемых

реакций СВО. С этой точки зрения обсуждается возможность использования лекарственных средств, которые полностью поглощаются макрофагами, блокируя на время их активность [8].

Цель исследования

Изучить влияние лекарственных средств, регулирующих острые иммунные реакции, на печень при септических процессах.

Материалы и методы

Одобрено биоэтическим комитетом Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (протокол № 7 от 02.02.2023 г.) исследование проводилось на белых крысах-самцах линии Вистар ($n = 39$) весом 250–400 г. Выделено 6 групп животных: интактная, 2 контрольные и 3 опытные. Интактная группа не подвергалась каким-либо воздействиям. Контрольной группе 1 и опытной группе 1 инициировали развитие СВО путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл заранее приготовленной суточной взвеси культуры клебсиеллы оптической плотностью 0,5 McF, что соответствовало $1,5 \times 10^8$ КОЕ. Контрольной группе 2 и опытным группам 2 и 3 инициировали развитие сепсиса путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл взвеси культуры *Klebsiella pneumoniae*, содержащей 3×10^8 КОЕ. Одновременно контрольным группам 1 и 2 вводили 0,6 мл 0,9 % раствора NaCl внутривенно, опытным группам 1 и 3 — ПВП из расчета 2 мг/кг, опытной группе 2 — гадолиний также в объеме 0,6 мл (таблица 1).

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование групп животных ($n = 39$)

Table 1. Characteristics of the groups of rats included in the study ($n=39$)

№	Группа	Количество в группе	Количество умерших	Модель	Количество вводимой <i>K. pneumoniae</i> , КОЕ	Уровень прокальцитонина, нг/мл (полуколичественный тест)	Лекарственное средство	Доза, мг
1	Интактная	6	0	Не подвергалась воздействиям	—	< 0,5	—	—
2	Контроль 1	4	0	СВО	$1,5 \times 10^8$	0,5–2	0,9 % NaCl	0,6
3	Контроль 2	6	4	Сепсис	3×10^8	> 2	0,9 % NaCl	0,6
4	Опыт 1	5	0	СВО	$1,5 \times 10^8$	0,5–2	ПВП	0,6
5	Опыт 2	10	7	Сепсис	3×10^8	> 2	Гадолиний	0,6
6	Опыт 3	8	3	Сепсис	3×10^8	> 2	ПВП	0,6

В течение 14 дней за группами проводили ежедневное наблюдение, оценивая активность животных, поведение, прием воды и пищи.

Развитие септического процесса подтверждали определением в сыворотке крови уровня прокальцитонина полуколичественным методом с помощью тест-полосок BRAHMS PCT-Q, который составил 0,5–2 нг/мл при СВО, > 2 нг/мл при сепсисе. Среди крыс, у которых инициировали развитие сепсиса, 14 особей погибли (4 — из контрольной группы 2, 7 — из опытной группы 2 и 3 — из опытной группы 3) в течение первых 5 дней эксперимента, 10 выжили на момент выведения из эксперимента. У погибших крыс уровень прокальцитонина составил более 10 нг/мл, что указывало на развитие септического шока. При преждевременной гибели животных проводилось их вскрытие и морфологическая оценка изменений в органах.

При выведении животных из эксперимента проводили забор крови и печени для последующего биохимического и гистологического исследований. Препараты печени изучали с использованием электронного микроскопа Leica 2000. Анализ морфометрических показателей (количество ядер, двуядерных гепатоцитов, площадь (S) гепатоцитов и их ядер, четкость границ между гепатоцитами, балочную структуру синусоидов, перинуклеарный отек, диаметр (D) синусоидов и т.д.) проводили в программе Measure Pixels.

Статистический анализ данных проводили в программе «Statistica», 10.0. Необходимое ко-

личество в группах рассчитывали по мощности исследования, при этом результаты, представленные в работе, получены исходя из предположения, что уровень ошибки I рода равен 0,05. Учитывая ненормальное распределение в выборках в ходе проверки на нормальность с использованием критерия Шапиро – Уилка, для анализа результатов использовали непараметрический метод статистики Манна – Уитни. Результаты биохимических и морфометрических показателей представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей. Для количественного определения силы связи между двумя группами рассчитывали отношение шансов (OR). Результаты принимали за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У всех погибших особей была выявлена жидкость в брюшной полости, раздутые петли кишечника, увеличенная в размерах печень и увеличенные полнокровные легкие темно-вишневого цвета. При анализе морфометрических показателей препаратов печени установлен рост количества ядер и незначительное увеличение площади ядер в трех опытных группах в 1,2 раза по сравнению с контрольной, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно гипертрофии ядер и пролиферации (таблица 2) как при применении ПВП, так и гадолиния при СВО и сепсисе.

Таблица 2. Патогистология препаратов печени исследуемых групп животных, Ме; LQ-UQ
Table 2. Pathohistology of liver preparations of the studied groups of animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
n	6	4	6	5	10	8
Количество ядер	68; 56,5–72,8	74; 66,3–79,0	71,5; 59,0–80,0	69; 43,8–84,3	70,5; 62–88	72; 63,5–82
Количество двуядерных гепатоцитов	2; 1–3,8	3; 1,3–5,0	3; 2–4	3; 1,8–6,3	3; 2–4	4; 3–4,5
S ядер, мкм ²	64,7; 58,6–71,1	157,3; 99,1–191,3 ¹	70,4; 55,8–80,2 ^{2,3}	86,5; 77,0–96,3 ^{4,7}	87,7; 69,9–111,3 ^{5,8}	84,4; 72,5–95,7 ^{6,9}
S гепатоцитов, мкм ²	441,2; 356,1–495,6	853,6; 519,4–1080,6 ¹	395,8; 317,8–483,5 ³	414,8; 356,9–519,9 ⁴	504,6; 404,5–628,0 ⁸	458,5; 342,0–509,0 ^{6,9,11,12}
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,15; 0,13–0,17	0,18; 0,15–0,21	0,18; 0,15–0,21 ²	0,21; 0,18–0,24 ⁷	0,17; 0,14–0,20 ^{5,8}	0,19; 0,17–0,24 ^{9,11,12}
D просвета синусоидов, мкм	1,19; 0,99–1,44	3,5; 3,1–4,2 ¹	3,85; 2,53–5,31 ^{2,3}	3,00; 1,84–5,51 ⁷	4,47; 3,22–5,63 ^{5,8}	3,26; 2,32–3,87 ⁹

Примечание. $p < 0,05$ для ¹ — ик1, ² — ик2, ³ — к1к2, ⁴ — к1о1, ⁵ — к2о2, ⁶ — к2о3, ⁷ — оо1, ⁸ — оо2, ⁹ — оо3, ¹⁰ — о1о2, ¹¹ — о1о3, ¹² — о2о3.

Так, по данным Ельчанинова А. В. и соавт., в раннем постнатальном периоде масса печени восстанавливается в основном за счет гиперплазии гепатоцитов, а у взрослых и стареющих животных все большее значение приобретает гипертрофия [9].

Для сепсиса характерно нарушение балочной структуры гепатоцитов и расширение синусоидных капилляров, в том числе и в опытных группах 1–3, как при применении ПВП, так и гадолиния. В просвете синусоидов прослеживались плотно упакованные эритроциты. В опытной группе гадолиния диаметр просвета синусоидов был наибольшим и составил 4,47; 3,22–5,63 мкм, а отношение шансов составило OR = 4,5, что свидетельствовало о том, что гадолиний повышал вероятность дископлексации печеночных балок на 45 %, в то время как ПВП незначительно снижал — на 3 %. Вероятность перинуклеарного отека при воздействии ПВП и гадолиния ниже — OR = 0,3 и OR = 0,5 соответственно. Паренхиматозная белковая дистрофия (наличие белковых зернистых включений) несколько реже развивалась при использовании ПВП — OR = 0,1 и гадолиния — OR = 0,2, чем в контрольной группе. Синусоидные капилляры были полнокровны с эритроцитарными сладжами

в контрольной группе, при использовании ПВП и гадолиния риск полнокровия с эритроцитарными сладжами был ниже на 6 % (OR = 0,6). Крупнокапельная вакуолизация встречалась в 83,3 % в контрольной группе, 25 % — в опытной группе ПВП и 50 % — в опытной группе гадолиния.

При проведении сравнительного анализа влияния ПВП при СВО и сепсисе статистически значимых различий при оценке морфометрических показателей получено не было, что возможно требует введения препарата на ранних стадиях септического процесса для предотвращения развития полиорганной недостаточности.

Из всех проанализированных лабораторных показателей статистически значимый более низкий уровень АЛтАТ отмечен во всех опытных группах — 55,3; 55–57,6 и 53,7; 51,8–55,1 U/L и 69,6; 60,5–75,8 U/L по сравнению с интактной — 76,7; 70,8–83,5 U/L, ($p = 0,017$, $p = 0,024$ и $p = 0,038$ соответственно). Выявлен более низкий уровень мочевины в опытной группе ПВП (5,0; 4,99–5,15 ммоль/л) по сравнению с интактной (5,78; 5,61–6,1 ммоль/л), что может свидетельствовать о положительном влиянии препарата на детоксикационную функцию печени лишь на начальном этапе развития системного воспалительного ответа (таблица 3).

Таблица 3. Биохимические показатели печени исследуемых групп животных, Ме; LQ-UQ
Table 3. Biochemical parameters of the liver of the studied groups of animals, Me; LQ-UQ

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
n	6	4	6	5	10	8
Глюкоза, ммоль/л	6,2; 5,9–6,3	6,9; 6,7–7,2	6,2; 6,15–6,25	6,8; 6,3–6,9 ⁴	6,8 6,35–6,95	6,6; 6,4–6,6
Общий белок, г/л	87,3; 84,8–88,8	81,6; 74,3–88,9	84,1; 82,8–85,3	83,6; 82,6–86,1	84,2 83,25–86,3	78,8; 68,7–79,1 ¹¹
Альбумины, г/л	45,1 42,4–45,9	40,6; 37,6–43,3	40,3; 40,2–40,3	41,6; 41,6–42,3	40,2 39,7–41,5 ¹⁰	35,7; 35,1–36,1 ¹¹
АлАТ, U/L	76,7; 70,8–83,5	23,8; 20,8–26,7	57,3; 56,9–57,7 ³	55,3; 55–57,6 ⁷	53,7; 51,8–55,1 ⁸	69,6; 60,5–75,8 ⁹
АсАТ, U/L	150,3; 147,4–180,6	100,9; 89,2–116,0	119,6; 118,9–120,3	135,9; 115,2–170,8	132,3; 119,4–140,1 ¹⁰	255,2; 247,6–266,6
Билирубин общий, мкмоль/л	4,5; 3,7–5,2	16,7; 15,6–17,1	6,5; 6,2–6,7 ³	4,6; 3,8–4,6	9,7; 7,2–10,5 ¹⁰	18,1; 18,1–18,8 ¹¹
Амилаза, U/L	1658,5; 1086,8–1979,8	435; 317,8–568,3	1665,5; 1641,3–1689,8	1250; 1095–1371 ⁴	2113; 1951,5–2212	2093; 2054–2185 ^{11, 12}
Мочевина, ммоль/л	5,78; 5,61–6,1	2,91; 2,73–3,2	5,83; 5,64–6,02	5,0; 4,99–5,15 ⁷	6,76 5,97–6,80	6,3; 5,98–6,92 ^{9, 11}
Креатинин, мкмоль/л	78,4; 77,0–81,2	55,8; 53,0–60,0	78,95; 78,4–79,5	84,7; 77,9–87,4	87,2 82,7–87,5 ¹⁰	73,3; 69,9–74,8 ¹¹
Са, ммоль/л	2,41; 1,48–2,81	1,09; 1,03–1,12	2,47; 2,24–2,69	2,63; 2,1–2,65	2,03; 2,02–2,39 ¹⁰	2,73; 2,72–2,88 ¹¹

Окончание таблицы 3
End of Table 3.

Показатель	Интактная группа (и)	Контроль 1 (к1)	Контроль 2 (к2)	Опыт 1 (о1)	Опыт 2 (о2)	Опыт 3 (о3)
P, ммоль/л	1,30; 0,78–1,4	0,75; 0,71–0,77	1,17; 1,08–1,26	1,36; 0,98–1,41	1,1; 1,09–1,25 ¹⁰	2,2; 2,16–2,4 ¹¹
Mg, ммоль/л	0,82; 0,79–0,86	0,78; 0,74–0,85	0,75; 0,74–0,75	0,82; 0,81–0,82	0,84; 0,78–0,85 ¹⁰	1,13; 1,12–1,17

Примечание. $p < 0,05$ для ¹ — $ик1$, ² — $ик2$, ³ — $к1к2$, ⁴ — $к1о1$, ⁵ — $к2о2$, ⁶ — $к2о3$, ⁷ — $о1$, ⁸ — $о2$, ⁹ — $о3$, ¹⁰ — $о1о2$, ¹¹ — $о1о3$, ¹² — $о2о3$.

Уровень гликемии был ниже нормы и не различался во всех исследуемых группах животных, учитывая, что крыс выводили из эксперимента утром и кровь забирали натощак, $p > 0,05$. Обращает на себя внимание отсутствие статистически значимого повышения значения креатинина при использовании гадолиния, учитывая его незначительную нефротоксичность, что требует производить четкий расчет дозы с учетом скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с литературными данными [10]. При оценке влияния ПВП на биохимические показатели при СВО и сепсисе установлены статистически значимые более высокие показатели АсАТ, креатинина, общего билирубина, амилазы и более низкие уровни альбумина, кальция, фосфора в группе сепсиса,

что указывает на различное влияние препарата на разных этапах септического процесса. При изучении влияния гадолиния на печень при ишемии-реперфузии отмечено снижение активности трансаминаз, что также наблюдается и в нашей работе в рамках запуска септического процесса ($p < 0,05$) [11]. Уровень электролитов (кальция, фосфора и магния) не различался между опытными, контрольными и интактными группами животных, включенных в исследование, что указывает на отсутствие влияния ПВП и гадолиния на электролитный обмен в организме, $p > 0,05$.

Нами также проведен сравнительный анализ морфометрических показателей препаратов печени умерших и выживших крыс исследуемых групп (таблица 4).

Таблица 4. Морфометрические показатели препаратов печени умерших и выживших крыс исследуемых групп, Me; LQ-UQ

Table 4. Morphometric parameters of liver preparations from deceased and surviving rats of the study groups, Me; LQ-UQ

Группы	Контроль 2		Опыт 2		Опыт 3	
	выжившие	погибшие	выжившие	погибшие	выжившие	погибшие
n	2	4	3	7	5	3
Количество ядер	72; 68–80,5	70; 58–77,8	74; 55–78,5	44; 38–103	63; 62–64*	78; 67–93*
Количество двуядерных гепатоцитов	5; 1–6,8	2,5; 2–3	3; 3–9,5	2; 1–5	4; 3–4	2; 2–4
S ядер, мкм ²	73,9; 58,9–79,2	68,9; 54,5–80,4	89,9; 82,6–95,9	85,3; 72,9–95,5	100,6; 86,0–112,6*	80,4; 63,8–108,0*
S гепатоцитов, мкм ²	452,3; 364,1–582,5*	364,2; 280,3–417,7*	393,8; 355,1–492,3	442,0; 365,6–568,8	606,1; 511,3–668,8*	455,4; 381,2–563,3*
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,15; 0,12–0,17*	0,20; 0,17–0,24*	0,21; 0,19–0,25*	0,18; 0,16–0,21*	0,16; 0,14–0,19	0,18; 0,14–0,21
D просвета синусоидов, мкм	2,78; 2,53–2,78	5,20; 3,26–5,46	1,96; 1,67–2,26*	5,90; 4,95–6,03*	3,63; 2,43–4,51*	5,18; 4,11–6,31*

* $p < 0,05$ между погибшими и выжившими крысами в группах.

В группе гадолиния у погибших в ходе эксперимента крыс выявлен рост количества ядер, составивший 78; 67–93 ядер ($p = 0,032$), при этом площадь гепатоцитов и их ядер была меньшей, чем в группе выживших крыс, и составила 455,4; 381,2–563,3 мкм² и 80,4; 63,8–108,0 мкм² соответственно. В то же время отмечен более широкий просвет синусоидальных капилляров умерших крыс в обеих опытных группах ($p < 0,05$). У 40 % умерших крыс при гистологическом исследовании образцов печени встречались колонии клебсиеллы в синусоидальных капиллярах печени ($p < 0,05$), что является результатом блокады клеток Купфера. Остальные морфометрические показатели печени статистически значимо не различались между группами.

Заключение

Гадолиний и в большей степени ПВП оказывают положительное влияние на функцию печени, что подтверждается снижением активности АлаТ. Более того, действие ПВП на морфологию и функцию печени различается на этапах септического процесса. Использование ПВП и гадолиния снижает риск развития перинуклеарного отека, белковой дистрофии и крупнокапельной вакуолизации, а также приводит к росту количества ядер и увеличению площади ядер, что отражает происходящие процессы регенерации гепатоцитов за счет возможных механизмов, а именно пролиферации и гипертрофии ядер как при СВО, так и сепсисе.

Список литературы / References

1. Isozaki H, Fujii K, Nomura E, Hara H. Calcium concentration in hepatocytes during liver ischaemia-reperfusion injury and the effects of diltiazem and citrate on perfused rat liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12(3):291-297. DOI: <https://doi.org/10.1097/00042737-200012030-00006>
2. Лобанова В.В., Висмонт Ф.И., Губкин С.В. Значимость активности аргиназы печени и клеток Купфера в процессах детоксикации и формировании тиреоидного статуса у крыс при хронической алкогольной интоксикации различной тяжести. *Доклады Национальной академии наук*. 2022;66(1):77-82. DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-1-76-82>
3. Лобанова VV, Vismont FI, Gubkin SV. The significance of the activity of liver arginase and Kupffer cells in the processes of detoxification and the formation of thyroid status in rats under chronic alcohol intoxication of varying severity. *Doklady Nacional'noj akademii nauk*. 2022;66(1):77-82. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-1-76-82>
4. Ли К.М., Йео Г.К., Олынык Дж.К. Дифференциальное влияние хлорида гадолиния на клетки Купфера in vivo и in vitro. *Международный журнал биохимии и клеточной биологии*. 2004;36(3):481-488. DOI: <https://doi.org/10.5402/2012/393481>
5. Mercantepe T, Tmkaya L, eliker FB, Suzan ZT, inar S, Akyildiz K, et al. Effects of gadolinium-based MRI contrast agents on liver tissue. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2018;48(5):1367-1374. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.26031>
6. Пупышев А.Б., Позднякова С.В., Архипов С.А. Влияние плазмозамещающих полимеров декстрана и поливинилпирролидона на макрофаги печени крыс и моноциты крови. *Гематология и трансфузиология*. 2013;58(4): 53-56. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.26031>
7. Pupyshv AB, Pozdnjakova SV, Arhipov SA. Effect of plasma-substituting polymers dextran and polyvinylpyrrolidone on rat liver macrophages and blood monocytes. *Gematologija i transfuziologija*. 2013;58(4): 53-56. (In Russ.).
8. Yilma AN, Singh SR, Dixit S, Dennis VA. Anti-inflammatory effects of silver-polyvinyl pyrrolidone (Ag-PVP) nanoparticles in mouse macrophages infected with live *Chlamydia trachomatis*. *International Journal of Nanomedicine*. 2013;(8):2421-2432. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S44090>
9. Дзядзько А.М., Щерба А.Е., Руммо О.О., Катин М.Л., Минов А.Ф., Коротков С.В. и др. Парадокс: печеночная недостаточность «защищает» больного? (гипотеза). *Трансплантология*. 2017;9(1):52-70. DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
10. Dzyadz'ko AM, Shcherba AE, Rummo OO, Katin ML, Minov AF, Korotkov SV, et al. Paradox: Does liver insufficiency protect the patient? A hypothesis. *Transplantologiya*. 2017;9(1):52-70. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
11. Ельчанинов А.В., Большакова Г.Б. Размер гепатоцитов и их ядер в регенерирующей фетальной печени крыс. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2011;19(2):1-4. DOI: <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70>
12. El'chaninov A.V., Bol'shakova G.B. The size of hepatocytes and their nuclei in the regenerating fetal liver of rats. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2011;19(2):1-4. (In Russ.).
13. Камышова Е.С., Шимановский Н.Л. МРТ с контрастированием у пациента с хронической болезнью почек: контрастировать нельзя отказать. Где поставить запятую? *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019;100(1):58-66. DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>
14. Kamyshova ES, Shimanovskii NL. MRI with contrast enhancement in a patient with chronic kidney disease: to contrast have not be denied. Where should we put the comma? *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2019;100(1):58-66. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-1-58-66>
15. Fahrner R, Dondorf F, Ardelt M, Settmacher U, Rauchfuss F. Role of NK, NKT cells and macrophages in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6135-6144. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i27.6135>

Информация об авторах / Information about the authors

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПКИПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Дзядзько Александр Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий отделом анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>

e-mail: 2726996@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6753-2074>

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Alexander M. Dzyadzko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-1850>

e-mail: 2726996@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Земко Виктория Юрьевна

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Viktoryia Yu. Ziamko

e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 18.09.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 21.11.2023

Принята к публикации / Revised 21.02.2024

УДК 599.323.1-092.2:612.014.44

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-09>



Значение световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте

Е. С. Пашинская, И. С. Соболевская, А. К. Пашинская, И. В. Игнатьева,
В. В. Поляржин, С. Л. Соболевский, К. А. Чичерова

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

Резюме

Цель исследования. Оценить значение световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 60 крысах-самках линии Wistar. Для оценки значения хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте выделяли матку, в которой оценивали количество мест имплантации, общее количество эмбрионов, количество живых и погибших эмбрионов, количество резорбций. Оценивали количество желтых тел в собранных яичниках. Кроме того, регистрировали средний вес эмбриона (г) и средний краниокаудальный размер (мм).

Показатели эмбриотоксического действия световой депривации определяли по пред- и постимплантационной гибели, которую рассчитывали в соответствии с методическими рекомендациями.

Результаты. Воздействие световой депривации значительно уменьшает количество мест имплантации на 7, 14 и 21-е сутки в 1,5–1,8 раза, общее количество эмбрионов — в 1,6–1,8 раза, количество живых эмбрионов — в 2,2–9 раз и увеличивает количество погибших эмбрионов на 14-е и 21-е сутки в 4–5,5 раза, количество резорбций — в 1,6–11 раз. Средний краниокаудальный размер (мм) эмбрионов у экспериментальных животных был ниже контрольных значений в 1,5, 1,3 и 3,7 раза на 7, 14 и 21-е сутки соответственно.

У самок, подвергшихся световой депривации, отмечено значимое увеличение предимплантационной смертности в 35–41,8 раза и постимплантационной смертности — в 7,2–20,4 раза по сравнению с контролем.

Заключение. Световая депривация может оказывать негативное влияние на течение беременности и развитие плода у самок крыс, что подтверждается увеличением пред- и постимплантационной смертности.

Ключевые слова: световая депривация, самки крыс линии Wistar, эмбриотоксический эффект

Вклад авторов. Пашинская Е.С., Соболевская И.С., Пашинская А.К., Игнатьева И.В., Поляржин В.В., Соболевский С.Л., Чичерова К.А.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы образцов, получение экспериментальных данных, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы научно-образовательного центра «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований» ВГМУ.

Для цитирования: Пашинская ЕС, Соболевская ИС, Пашинская АК, Игнатьева ИВ, Поляржин ВВ, Соболевский СЛ, Чичерова КА. Значение световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-09>

The significance of light chronodestruction in the development of the embryotoxic effect in the experiment

Ekaterina S. Pashinskaya, Irina S. Sobolevskaya, Anastasia K. Pashinskaya,
Irina V. Ignateva, Vyacheslav V. Pobyarzhin, Sergey L. Sobolevsky,
Kristina A. Chicherova

Vitebsk Peoples Friendship State Medical University, Vitebsk, Belarus

Abstract

Objective. To assess the significance of light chronodestruction in the development of the embryotoxic effect in the experiment.

Materials and methods. The experiment was conducted on 60 female rats of the Wistar line. To assess the significance of chronodestruction in the development of embryotoxic effect, the uterus was isolated in the experiment, in which the

© Е. С. Пашинская, И. С. Соболевская, А. К. Пашинская, И. В. Игнатьева, В. В. Поляржин, С. Л. Соболевский, К. А. Чичерова, 2024

number of implantation sites, the total number of embryos, the number of live and dead embryos, and the number of resorptions were estimated. The number of corpus luteum in the harvested ovaries was estimated. In addition, the mean embryo weight (g) and mean craniocaudal size (mm) were recorded.

Indicators of embryotoxic effects of light deprivation were determined by pre- and post-implantation death, which was calculated in accordance with methodological recommendations.

Results. Exposure to light deprivation reduces the number of implantation sites as of 7th, 14th and 21st days by 1,5-1,8 times, the total number of embryos by 1,6-1,8 times, the number of living embryos by 2,2-9 times and increases the number of dead embryos as of 14th and 21st days by 4-5,5 times, the number of resorptions – 1,6-11 times.

The average craniocaudal size (mm) of embryos in experimental animals was recorded below control values by 1,5 times, 1,3 and 3,7 times by 7th, 14th, 21st days respectively.

In females exposed to light deprivation, there was a significant increase in pre-implantation mortality by 35-41,8 times and post-implantation mortality by 7,2-20,4 times compared to the control.

Conclusion. Light deprivation may have a negative effect on pregnancy and fetal development in female rats, which is confirmed by an increase in pre- and post-implantation mortality.

Keywords: *light deprivation, female Wistar rats, embryotoxic effects*

Author contributions. Pashinskaya E.S, Sobolevskaya I.S, Pashinskaya A.K, Ignateva I.V, Pobyarzhin V.V, Sobolevsky S.L, Chicherova K.A.: 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. The work was carried out within the framework of the research of the scientific and educational center «Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research» of VSMU.

For citation: Pashinskaya ES, Sobolevskaya IS, Pashinskaya AK, Ignateva IV, Pobyarzhin VV, Sobolevsky SL, Chicherova KA. The significance of light chronodestruction in the development of the embryotoxic effect in the experiment. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):75–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-09>

Введение

Большинство физиологических и поведенческих процессов находятся под контролем циркадных часов. Циркадные часы изначально регулируются на молекулярно-генетическом, субклеточном и клеточном уровнях с непосредственным влиянием на ткани и органы, системы и целостный организм.

В целостном организме существует главный внутренний пейсмейкер, который ведет этот ритм для поддержания его биоритмов. Существование такой системы построено на принципах обратной нейрогенно-эндокринно-гуморальной связи.

Известно, что суточные ритмы синхронизированы. Однако под воздействием различных факторов абиотического и биотического характера возможно нарушение: десинхроноз, который может повлиять на течение процессов жизнедеятельности организма в норме. Десинхроноз может быть запущен как внешними — рассогласование циркадных ритмов организма с циркадными ритмами внешней среды, так и внутренними изменениями — рассогласование внутренних ритмов между собой.

В настоящее время доказано, что внешние факторы, такие как свет и тьма, могут оказывать непосредственное влияние на циркадные ритмы, что, в свою очередь, может приводить к развитию различных нарушений [1–4].

Беременность — это сложный биологический процесс. Во время беременности в организме происходят важные физиологические перестройки, сопровождающиеся значимыми изменениями во всех органах и системах организма: прекращение менструации, изменение гормонального фона, изменение обмена веществ, гематологических и гемодинамических показателей и т. д. [5–6].

Кроме того, в период беременности организм подвергается воздействию факторов различного характера. На данный момент не изучено, каким образом изменение циркадных ритмов может повлиять на течение беременности.

Цель исследования

Оценить значение световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте.

Материалы и методы

В соответствии с протоколом-дизайном исследования эксперимент проводили на 60 самках крыс линии Wistar массой тела 180–200 г, которых для получения беременности случали с самцами в соотношении 2 самки — 1 самец в течение трех суток. Тридцать самок служили контролем и содержались в стандартных условиях вивария на протяжении всей беременно-

сти. Экспериментальных животных в количестве 30 особей разделяли на 3 группы и содержали в условиях отсутствия света (световая хронодеструкция) на протяжении всего опыта.

Забор материала у животных всех групп проводили после выведения самок из эксперимента в соответствии с биоэтическими нормами на 7, 14 и 21-е сутки беременности. Для оценки значения световой хронодеструкции в развитии эмбриотоксического эффекта в эксперименте выделяли матку, в которой проводили подсчет количества мест имплантаций, общего количества эмбрионов, числа живых и мертвых эмбрионов, количества резорбций. В забранных яичниках оценивали количество желтых тел. Кроме того, проводили фиксацию средней массы эмбрионов (г) и среднего краниокаудального размера (мм).

Показатели эмбриотоксического воздействия световой депривации определяли по пред- и постимплантационной гибели, которую вычисляли в соответствии с методическими рекомендациями [7].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica», 10.0 (STA99K347156-W). Рассчитывали среднюю (M), медиану (Me), размах (min–max), межквартильный интервал (15-й и 85-й процентиля), а также 95 % доверительный интервал (ДИ) для медианы и средней. Результаты в тексте отображали в виде средней и ДИ.

Оценку вида распределения изучаемых признаков проводили с помощью критериев Шапиро – Уилка, Колмагорова – Смирнова и Лиллиефорса. При сравнении количественных и качественных признаков в двух группах использовали критерий U Вилконсона – Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости менее 0,05 ($p < 0,05$).

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с рекомендациями Конвенции Совета Европы по охране позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Experimental and Other Scientific Purposes: Strasbourg, Council of Europe, 51 pp; 18.03.1986), Директивой Совета ЕЭС от 24.11.1986 (Council Directive on the Approximation of Laws, Regulations and Administrative Provisions of the Member States Regarding the Protection of Animal Used for Experimental and Other Scientific Purposes), рекомендациями FELASA Working Group Report (1994-1996), ТКП 125-2008 и нормативной документацией – «Положением о порядке использования лабораторных животных в научно-исследовательских работах и педагогическом процессе ВГМУ и мерами по реализации требований биомедицинской этики» (2010).

Результаты и обсуждение

У животных из группы контроля количество желтых тел в яичниках, количество мест имплантации в матке и общее количество эмбрионов к 7-м суткам находилось на уровне 10,2 (95 % ДИ: 9,26–11,14), к 14-м суткам — 11,9 (95 % ДИ: 10,66–13,14), к 21-м суткам — 11,3 (95 % ДИ: 9,91–12,69). Количество живых эмбрионов составляло на 7-е сутки 10,1 (95 % ДИ: 9,12–11,08), на 14-е сутки — 11,6 (95 % ДИ: 10,37–12,83), на 21-е сутки — 11,1 (95 % ДИ: 9,61–12,59).

Что касается количества мертвых эмбрионов, то оно составило на 14-е сутки 0,1 (95 % ДИ: 0,03–0,33), а на 21-е сутки — 0,20 (95 % ДИ: 0,10–0,50). В то же время количество резорбций на 7-е сутки находилось на уровне 1,0 (95 % ДИ: 0,15–3,35), на 14-е сутки — 0,2 (95 % ДИ: 0,10–0,50), а на 21-е сутки — 1,0 (95 % ДИ: 0,26–3,26).

Установлено, что у контрольных групп самок средняя масса эмбрионов (г) к 7-м суткам находилась на уровне 0,67 (95 % ДИ: 0,55–0,79), к 14-м суткам — 1,96 (95 % ДИ: 1,78–2,14), к 21-м суткам — 4,15 (95 % ДИ: 3,82–4,48). Средний краниокаудальный размер (мм) эмбрионов к 7-м суткам составлял 4,40 (95 % ДИ: 3,90–4,90), к 14-м суткам — 13,00 (95 % ДИ: 12,25–13,75), к 21-м суткам — 31,20 (95 % ДИ: 28,34–34,06).

Предимплантационной гибели эмбрионов (%) в группах контроля не зафиксировано, а постимплантационная смертность к 7-м и 14-м суткам составляла 2,5 (95 % ДИ: 0,43–5,43), а к 21-м суткам — 1,9 (95 % ДИ: 1,03–4,91).

Результаты, зафиксированные у экспериментальных животных, подвергшихся световой хронодеструкции (отсутствие темноты), показали, что к 7-м суткам развития беременности (7 суток световой хронодеструкции) количество желтых тел составило 10,5 (95 % ДИ: 9,53–11,47), количество мест имплантации — 6,1 (95 % ДИ: 3,78–8,42), общее количество эмбрионов — 5,8 (95 % ДИ: 3,52–8,08), количество живых эмбрионов — 4,6 (95 % ДИ: 3,05–6,15), количество резорбций — 1,3 (95 % ДИ: 0,34–2,26), количество мертвых эмбрионов — 0,2 (95 % ДИ: 0,10–0,50), средняя масса эмбрионов (г) — 0,5 (95 % ДИ: 0,39–0,63), средний краниокаудальный размер (мм) — 2,9 (95 % ДИ: 2,37–3,43). Предимплантационная гибель составила 41,7 % (95 % ДИ: 19,26–64,28), а постимплантационная — 18,1 % (95 % ДИ: 6,45–29,71).

На 14-е сутки эксперимента количество желтых тел зафиксировано на уровне 12,1 (95 % ДИ: 11,18–13,02), количество мест имплантации — 7,9 (95 % ДИ: 6,92–8,88), общее количество эмбрионов — 7,2 (95 % ДИ: 6,26–18,14), количество

живых эмбрионов — 4,9 (95 % ДИ: 4,49–5,31); количество резорбций — 1,8 (95 % ДИ: 1,06–2,54), количество мертвых эмбрионов — 1,1 (95 % ДИ: 0,39–1,81), средняя масса эмбрионов (г) — 1,8 (95 % ДИ: 1,72–2,02), средний краниокаудальный размер (мм) — 10,5 (95 % ДИ: 9,89–11,11). Показатели предимплантационной гибели отмечены на уровне 34,9 % (95 % ДИ: 29,52–40,27), а постимплантационной — 36,8 % (95 % ДИ: 30,01–43,72).

К 21-м суткам воздействия световой хронодеструкции на беременных самок крыс было выявлено следующее: количество желтых тел составило 10,6 (95 % ДИ: 9,20–12,00), количество мест имплантации и общее количество эмбрионов — 6,2 (95 % ДИ: 5,26–7,14), количество живых эмбрионов — 3,9 (95 % ДИ: 2,71–5,09), количество резорбций — 1,6 (95 % ДИ: 1,00–2,20), количество мертвых эмбрионов — 0,8 (95 % ДИ: 0,24–1,36), средняя масса эмбрионов (г) — 3,1 (95 % ДИ: 2,67–3,71), средний краниокаудальный размер (мм) — 28,0 (95 % ДИ: 25,08–30,92). Показатели предимплантационной гибели были зафиксированы на уровне 39,7 % (95 % ДИ: 26,99–52,51), а постимплантационной — 39,6 % (95 % ДИ: 26,21–52,93).

При сравнении полученных результатов контрольной и опытной групп достоверных отличий в количестве желтых тел на 7, 14 и 21-е сутки выявлено не было. Однако было обнаружено уменьшение количества мест имплантации в экспериментальной группе относительно контрольной на 7-е сутки в 1,8 раза ($p = 0,001$), на 14-е сутки — в 1,5 раза ($p = 0,001$), на 21-е сутки — в 1,8 раза ($p = 0,001$). Отмечено также уменьшение количества общего числа эмбрионов во второй группе по сравнению с контрольной на 7-е сутки в 1,8 раза ($p = 0,001$), на 14-е сутки — в 1,6 раза ($p = 0,002$), на 21-е сутки — в 1,8 раза ($p = 0,001$). Количество живых эмбрионов было достоверно меньше, чем в контрольной, на 7-е сутки — в 2,2 раза ($p = 0,001$), на 14-е сутки — в 9 раз ($p = 0,002$), на 21-е сутки — в 2,8 раза ($p = 0,001$). Количество резорбций у экспериментальных самок на 14-е сутки превышало количество резорбций в контрольной группе в 11 раз ($p = 0,002$), на 21-е сутки — в 1,6 раза ($p = 0,007$). Было обнаружено увеличение количества мертвых эмбрионов после воздействия световой депривации на 14-е сутки в 5,5 раза ($p = 0,017$) по сравнению с контролем, на 21-е сутки — в 4 раза ($p = 0,001$).

В группах самок крыс, подвергшихся воздействию световой депривации (отсутствие света), средняя масса эмбрионов (г) к 7-м суткам и к 14-м суткам наблюдения значимо не отличалась

от показателей контроля. Однако к 21-м суткам наблюдалось снижение массы эмбрионов, что было значимо ниже показателей интактных животных в 1,3 раза ($p = 0,005$).

В свою очередь, при сравнении такого параметра, как средний краниокаудальный размер эмбрионов экспериментальных животных с контролем, выявлено значимое снижение показателя к 7-м суткам в 1,5 раза ($p = 0,001$), к 14-м суткам — в 1,3 ($p = 0,003$), к 21-м суткам — 3,7 раза ($p = 0,002$).

Сравнительный анализ предимплантационной гибели в группе экспериментальных животных с интактными (предимплантационная гибель отсутствовала) выявил значимый рост изучаемого показателя на 7-е сутки — до 41,7 %, на 14-е сутки — до 34,9 %; на 21-е сутки — до 39,7 %.

Постимплантационная смертность эмбрионов у самок, подверженных воздействию световой депривации, также значимо отличалась от контроля: на 7-е сутки — в 7,24 раза ($p = 0,002$), на 14-е сутки — в 14,72 раза ($p = 0,003$), а на 21-е сутки — в 20,84 раза ($p = 0,002$).

По данным научной литературы, нарушение циркадианных ритмов имеет большое влияние на нарушение процессов гомеостаза организма. Так, Э. Н. Барковой и соавт. выявлено, что десинхроноз может существенно изменять циркадианную организацию эритропоэза при беременности и повышать вероятность фетоплацентарной недостаточности, преждевременных родов, а также материнской и детской смертности [8]. По данным Н. В. Петриченко и соавт., адаптивный десинхроноз циркадианной организации активности ферментов-антиоксидантов эритроцитов у женщин с физиологическим течением беременности ассоциирован с увеличением в периферической крови эритроцитов-макроцитов с высокой активностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [9]. Согласно данным гистологического исследования О. Н. Харкевич, возникновение десинхроноза циркадианных биоритмов половых стероидов до окончания процессов формирования и созревания фетоплацентарной системы приводит к хронической фетоплацентарной недостаточности с развитием симметричной формы внутриутробной задержки развития плода. Автором показано, что асимметричная форма внутриутробной задержки развития плода появляется при хронической фетоплацентарной недостаточности, развившейся после завершения онтогенеза фетоплацентарной системы и, возможно, поэтому имеет устойчивую резистентность к компенсации и более неблагоприятное течение [10].

Таким образом, изучение десинхроноза как фактора риска негативного влияния на развитие

беременности с дальнейшей разработкой подходов нейтрализации полученного эффекта является актуальным и требует более тщательного изучения как со стороны фундаментальных, так и со стороны прикладных исследований.

Заключение

Выявлено, что воздействие световой депривации значимо уменьшает количество мест имплантации на 7, 14 и 21-е сутки — в 1,5–1,8 раза ($p = 0,001$), общее количество эмбрионов — в 1,6–1,8 раз ($p = 0,001$), количество живых эмбрионов — в 2,2–9 раз ($p = 0,001$) и увеличивает количество мертвых эмбрионов на 14-е и

21-е сутки в 4–5,5 раза ($p = 0,001$), количество резорбций — в 1,6–11 раз ($p = 0,001$).

В свою очередь, средний краниокаудальный размер (мм) эмбрионов у экспериментальных животных зафиксирован ниже контрольных показателей в 1,5 раза ($p = 0,003$), в 1,3 ($p = 0,003$) и в 3,7 раза ($p = 0,002$) к 7, 14, 21-м суткам соответственно.

У самок, подверженных воздействию световой депривации, наблюдается значимый рост предимплантационной гибели эмбрионов — в 35–41,8 раза ($p = 0,001$) и постимплантационной смертности — в 7,2–20,4 раза ($p = 0,001$) по сравнению с контролем.

Список литературы / References

- Liu J, Clough S, Hutchinson A, Adamah-Biassi E, Popovska-Gorevski M, Dubocovich M. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016; 56:361.
DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
- Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacımuftuoglu A. Review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med*. 2016; 48(2):135.
DOI: <https://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2015.0267>
- Plikus Bogi M. Skin as a window to body-clock time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115(48):12095.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1817419115>
- Mathes A, Heymann P, Ruf C, Huhn R, Hinkelbein J, Volk T, Fink T. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT1 melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants*. 2019; 8(9):408.
DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090408>
- Mathes A, Heymann P, Ruf C, Huhn R, Hinkelbein J, Volk T, Fink T. Endogenous and exogenous melatonin exposure attenuates hepatic MT1 melatonin receptor protein expression in rat. *Antioxidants*. 2019; 8(9):408.
DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8090408>
- Bates K, Herzog E. Maternal-fetal circadian communication during pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 15:198.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00198>
- Hsu C., Tain Y. Light and circadian signaling pathway in pregnancy: programming of adult health and disease. *Int J Mol Sci*. 2020; 23: 2232.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21062232>
- Коняева О.И., Кульбачевская Н.Ю., Чалей В.А., Ермакова Н.П., Николина А.А., Малова Т.И., Бухман В.М. Изучение репродуктивной токсичности лиофилизированной липосомальной лекарственной формы борхлорина. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 2:50.
- Konyaeva O.I., Kulbachevskaya N.Yu., Chaley V.A., Ermakova N.P., Nikolina A.A., Malova T.I., Bukhman V.M. Study of the reproductive toxicity of a lyophilized liposomal dosage form of borchlorin. *Russian biotherapeutic journal*. 2017; 2:50. (In Russ.).
- Баркова Э.Н., Созонова Н.С., Назаренко Е.В., Ашихмина Е.П. Механизмы десинхронизации циркадианной организации эритропоэза при беременности, осложненной анемией: сб. научных тезисов и статей "Здоровье и образование в XXI Веке, №2, (Т.12). 2010. С.161-162.
- Barkova E.N., Sozonova N.S., Nazarenko E.V., Ashikhmina E.P. Mechanisms of desynchronization of the circadian organization of erythropoiesis during pregnancy complicated by anemia: *collection. scientific theses and articles "Health and education in the XXI Century, No. 2, (Vol. 12). 2010. P. 161-162. (In Russ.)*.
- Петриченко Н.В., Баркова Э.Н. Патогенетические аспекты адаптивного десинхронизации циркадианной организации ферментов антиоксидантной защиты эритроцитов при физиологической беременности. Актуальные вопросы современной медицины: сб. Актуальные вопросы современной медицины / Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. № 2. Екатеринбург. 2015. С. 91.
- Petrichenko N.V., Barkova E.N. Pathogenetic aspects of adaptive desynchronization of the circadian organization of enzymes of antioxidant protection of erythrocytes during physiological pregnancy. *Current issues of modern medicine: collection. Current issues of modern medicine / Collection of scientific papers based on the results of the international scientific and practical conference. No. 2. Ekaterinburg. 2015. P. 91. (In Russ.)*.
- Харкевич О.Н. Влияние эндокринно-гемодинамического десинхронизации на развитие внутриутробной задержки развития плода. *Охрана материнства и детства*. 2017; (1): 33.
- Kharkevich O.N. The influence of endocrine-hemodynamic desynchronization on the development of intrauterine growth retardation. *Protection of motherhood and childhood*. 2017; (1):33. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Пашинская Екатерина Сергеевна, к.б.н., доцент, начальник научно-образовательного центра, «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-4240>
e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru

Ekaterina S. Pashinskaya, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Scientific and Educational Center, Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5473-4240>
e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru

Соболевская Ирина Сергеевна, к.б.н., доцент, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-7547>

e-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru

Пашинская Анастасия Кирилловна, лаборант научно-образовательного центра, «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований», УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7397-7993>

e-mail: anastasiaanockina5@gmail.com

Игнатъева Ирина Викторовна, к.сх-н., доцент кафедры фармакогнозии и ботаники, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5088-4268>

e-mail: irinaignateva.78@mail.ru

Поляржин Вячеслав Войтехович, к.б.н., доцент, декан факультета подготовки иностранных граждан, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9995>

e-mail: tulovo22@rambler.ru

Соболевский Сергей Леонидович, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПКП, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6391-1740>

e-mail: serg14071986@yandex.ru

Чичерова Кристина Александровна, студент 2-го курса лечебного факультета, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7489-7406>

e-mail: cicerovakristina@gmail.com

Irina S. Sobolevskaya, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8300-7547>

e-mail: irinabelikovavgmu@yandex.ru

Anastasia K. Pashinskaya, Laboratory Assistant at the Scientific and Educational Center, Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7397-7993>

e-mail: anastasiaanockina5@gmail.com

Irina V. Ignateva, Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5088-4268>

e-mail: irinaignateva.78@mail.ru

Vyacheslav V. Pobyarzhin Candidate of Biological Sciences, Dean of the Faculty of Training of Foreign Citizens, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3508-9995>

e-mail: tulovo22@rambler.ru

Sergey L. Sobolevsky Assistant at the Department of Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6391-1740>

e-mail: serg14071986@yandex.ru

Kristina A. Chicherova, 2nd year student of the Faculty of Medicine, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7489-7406>

e-mail: cicerovakristina@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пашинская Екатерина Сергеевна

e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru

Ekaterina S. Pashinskaya

e-mail: paschinskaya.cat@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 21.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 21.11.2023

Принята к публикации / Revised 22.02.2024

УДК [57.085.2:535.37]:[615.849.1:577.112.824]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-10>



Методы собственной и зондовой флуоресценции в оценке *in vitro* влияния терапевтических доз облучения на молекулу альбумина

Н. Д. Пузан¹, И. А. Чешик¹, В. Н. Беляковский²

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

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Методами собственной и зондовой флуоресценции изучить *in vitro* влияние терапевтических доз облучения на молекулу альбумина.

Материалы и методы. С целью изучения радиационно-индуцируемых изменений сывороточного альбумина при облучении *in vitro* терапевтическими дозами (2 Гр, 40 Гр и 70 Гр) исследование проводилось в двух направлениях: терапевтическими дозами ионизирующего излучения облучался буфер, используемый потом для приготовления раствора альбумина (предварительное облучение буфера); терапевтическими дозами ионизирующего излучения облучался буферный раствор альбумина. О наличии структурно-функциональных (конформационных) изменений в молекуле альбумина судили по изменению значений собственной ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм) и зондовой ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм, $\lambda_{\text{возб}} = 320$ нм) флуоресценции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism, 6.0.

Результаты. Облучение терапевтическими дозами 2 Гр, 40 Гр и 70 Гр вызывает конформационные изменения (статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции) в молекуле альбумина как при предварительном облучении буферного раствора, используемого потом для приготовления альбумина, так и при облучении буферного раствора альбумина.

Заключение. Количественные изменения интенсивности флуоресценции как собственной, так и зондовой отличаются при разных режимах облучения альбумина.

Ключевые слова: альбумин, терапевтические дозы облучения, собственная и зондовая флуоресценция

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 выполнена в рамках ГПНИ «Природные ресурсы и окружающая среда», тема «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*», рег. № 20210231.

Для цитирования: Пузан НД, Чешик ИА, Беляковский ВН. Методы собственной и зондовой флуоресценции в оценке *in vitro* влияния терапевтических доз облучения на молекулу альбумина. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):81–88. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-10>



Methods of intrinsic and probe fluorescence in assessment of the effect of therapeutic radiation doses *in vitro* on the albumin molecule

Natallia D. Puzan¹, Igor A. Cheshik¹, Vasili N. Belyakovsky²

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

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study *in vitro* the effect of therapeutic doses of radiation on the albumin molecule using intrinsic and probe fluorescence methods.

Materials and methods. In order to study radiation-induced changes in serum albumin during *in vitro* irradiation with therapeutic doses (2 Gy, 40 Gy and 70 Gy), the study was conducted in 2 directions: therapeutic doses of ionizing radiation irradiated a buffer, which was then used to prepare an albumin solution (pre-irradiation of the buffer); therapeutic

doses of ionizing radiation irradiated an albumin buffer solution. The presence of structural and functional (conformational) changes in the albumin molecule was judged by changes in the values of intrinsic ($\lambda_{exc}=280$ nm) and probe ($\lambda_{exc}=280$ nm, $\lambda_{exc}=320$ nm) fluorescence. Statistical processing of the obtained data was carried out using the program GraphPad Prism 6.0.

Results. Irradiation with therapeutic doses of 2 Gy, 40 Gy and 70 Gy causes conformational changes (a statistically significant decrease in fluorescence intensity) in the albumin molecule, both during preliminary irradiation of the buffer solution used later for the preparation of albumin, and during irradiation of the buffer solution of albumin.

Conclusions. Quantitative changes in the fluorescence intensity, both intrinsic and probe, differ under different modes of albumin irradiation.

Keywords: *albumin, therapeutic doses of radiation, intrinsic and probe fluorescence*

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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out within the framework of the SPSR "Natural Resources and the Environment" topic "To develop criteria for assessing radiation-induced changes in the tissue of the internal environment based on the analysis of the structure and mechanical properties of the cellular component on in vitro and in vivo models", reg.№ 20210231.

For citation: *Puzan ND, Cheshik IA, Belyakovskiy VN. Methods of intrinsic and probe fluorescence in assessment of the effect of therapeutic radiation doses in vitro on the albumin molecule. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):81–88. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-10>*

Введение

Основная область применения люминесценции в медицине — это диагностика патологических процессов в организме [1], в том числе злокачественных новообразований [2] и состояния мембран эритроцитов у онкопациентов [3]. Также отмечается [4], что флуоресценция уже давно используется для характеристики конформационных изменений, лежащих в основе функции белка: внутренняя флуоресценция триптофана чувствительна к окружающей среде, что делает его бесценным и популярным инструментом для изучения движения белков *in vitro*. Kirilova E. M. с коллегами (2011) сообщили [5], что флуоресцентная спектроскопия стала ценным инструментом визуализации белков благодаря своей большой чувствительности, а флуоресцентные красители все чаще используются в клинических и медицинских целях.

Наиболее подробно исследовано взаимодействие с альбумином отрицательно заряженного зонда 1-анилино-8-нафталинсульфонат (АНС). В гидрофобной области домена II альбумина (вблизи остатка триптофана-214) имеется около 5 центров связывания данного зонда, из которых 2-3 имеют более высокую константу связывания [5]. Попадая в эти центры, молекула АНС оказывается в жестком окружении, а ее аминогруппа полностью скрыта от молекулы воды. Примерно 90 % флуоресценции АНС происходит именно из этих центров. Остальные 2–3 центра связывают АНС слабее, и в них зонд частично доступен воде. При переходе от pH 7 к pH 4 (N-F переход) константа связывания АНС «сильными» центрами снижается, однако число таких

центров возрастает, за счет чего интенсивность флуоресценции АНС тоже возрастает [6].

По мнению Ota C., Takano K. (2019), данный зонд обладает уникальным свойством, заключающимся в том, что флуоресценция АНС слаба в воде, в то время как интенсивность флуоресценции резко возрастает в гидрофобных средах. Поэтому АНС широко использовался в качестве зонда микроокружения, а в настоящее время его применение расширено до детального конформационного анализа, такого как зондирование гидрофобных участков нативных белков и характеристики частично свернутых промежуточных белков [7].

Цель исследования

Методами собственной и зондовой флуоресценции изучить *in vitro* влияние терапевтических доз облучения на молекулу альбумина.

Материалы и методы

С целью изучения радиационно-индуцируемых изменений сывороточного альбумина при облучении *in vitro* терапевтическими дозами исследование проводилось в двух направлениях:

1. Терапевтическими дозами ионизирующего излучения (ИИ) облучался буфер, используемый потом для приготовления раствора альбумина.
2. Терапевтическими дозами ИИ облучался буферный раствор альбумина.

Первый этап. На аппарате для проведения лечения microSelectron Digital HDR с источником OncoSelect Ir-192 тип MICROSELECTRON-V2 (изготовитель — Nucletron B. V., Нидерланды)

У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» терапевтическими дозами (2 Гр, 40 Гр и 70 Гр) облучался фосфатный буфер (рН = 7,4), который в последующем использовался для приготовления буферного раствора бычьего сывороточного альбумина (БСА) в концентрации 0,6 мг/мл. Таким образом, были проанализированы 4 раствора:

— 1-й раствор (интактный) — буферный раствор БСА;

— 2-й раствор — облученный (2 Гр) растворитель (фосфатный буфер), используемый потом для приготовления буферного раствора БСА;

— 3-й раствор — облученный (40 Гр) растворитель (фосфатный буфер), используемый потом для приготовления буферного раствора БСА;

— 4-й раствор — облученный (70 Гр) растворитель (фосфатный буфер), используемый потом для приготовления буферного раствора БСА.

После облучения образцы доставлялись в Институт радиобиологии НАН Беларуси для анализа, который проводился через 60 минут после облучения, потом через 90, 120, 150, 180, 210 и 240 минут.

О наличии структурно-функциональных (конформационных) изменений в молекуле альбумина судили по изменению значений собственной и зондовой (АНС; 0,4 мг/мл) флуоресценции.

Регистрация спектров интенсивности собственной и зондовой флуоресценции проводилась на спектрофлуориметре CM 2203 Solar (РБ) при стабильной температуре (+23 °С) в кюветном отделении прибора. Условия регистрации собственной флуоресценции: длина возбуждения — 280 нм, диапазон регистрации — 300–650 нм, спектральная ширина щели возбуждения и флуоресценции — 3 нм. Условия регистрации зондовой флуоресценции: длина возбуждения — 280 и 320 нм, диапазон регистрации — 300–650 нм, спектральная ширина щели возбуждения и флуоресценции — 3 нм.

Второй этап. На аппарате для проведения лечения microSelectron Digital HDR с источником OncoSelect Ir-192 тип MICROSELECTRON-V2 (изготовитель — Nucletron B. V., Нидерланды) У «Гомельский областной клинический онкологиче-

ский диспансер» терапевтическими дозами (2 Гр, 40 Гр и 70 Гр) облучался фосфатный буферный раствор БСА (рН = 7,4; 0,6 мг/мл). Таким образом, были проанализированы 4 раствора:

— 1-й раствор (интактный) — буферный раствор БСА;

— 2-й раствор — облученный (2 Гр) фосфатный буферный раствор БСА;

— 3-й раствор — облученный (40 Гр) фосфатный буферный раствор БСА;

— 4-й раствор — облученный (70 Гр) фосфатный буферный раствор БСА.

После облучения образцы доставлялись в Институт радиобиологии НАН Беларуси для анализа, который проводился через 60 минут после облучения, потом через 90, 120, 150, 180, 210 и 240 минут.

О наличии структурно-функциональных (конформационных) изменений в молекуле альбумина судили по изменению значений собственной и зондовой (АНС; 0,4 мг/мл) флуоресценции. Регистрация спектров интенсивности собственной и зондовой флуоресценции проводилась как и на первом этапе.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы GraphPad Prism, 6.0. Вначале проводилась проверка гипотезы о соответствии распределения количественных показателей закону нормального распределения с использованием W-теста Шапиро – Уилка ($n < 50$). Результаты проверки показали, что для всех анализируемых растворов характерно нормальное распределение, поэтому статистическая значимость оценивалась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm Sd$). Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Первый этап. Полученные данные по предварительному облучению терапевтическими дозами ИИ буфера, используемого потом для приготовления раствора альбумина, представлены в таблицах 1–3.

Таблица 1. Значения собственной флуоресценции (предварительное облучение буфера)
Table 1. Values of intrinsic fluorescence (pre-irradiation of buffer)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	$M \pm Sd$	$M \pm Sd$	$M \pm Sd$	$M \pm Sd$
60 мин	238,18±2,99	245,68±4,94	231,49±2,54	232,49±1,17

Окончание таблицы 1

End of Table 1.

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
90 мин	232,01±1,19	239,50±1,27	221,13±0,17* +	227,57±0,68
120 мин	225,14±0,76	233,46±1,24	216,07±0,36*	223,13±0,29
150 мин	224,54±0,26	229,98±0,46*	212,90±0,58	221,43±0,47
180 мин	222,35±1,01	226,12±0,62*	209,35±0,94	219,99±0,43
210 мин	220,78±1,57	224,99±1,52	208,44±0,85	218,21±0,17* +
240 мин	218,44±0,91	223,08±0,68*	207,32±0,18*	216,80±0,27

*При сравнении с 1-м раствором (интактный); + при сравнении с 60 мин.

Таблица 2. Значения зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 280 \text{ нм}$) (предварительное облучение буфера)

Table 2. Values of probe fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ нм}$) (pre-irradiation of buffer)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
60 мин	90,66±1,63	87,39±0,87	87,28±1,52	86,45±0,56
90 мин	91,48±0,14	85,82±0,24	86,42±0,20 +	83,66±0,16
120 мин	93,17±0,18	85,21±0,17	85,56±0,07 +	82,60±0,09
150 мин	91,97±0,16	81,36±3,60*	84,34±0,26	82,14±0,29
180 мин	92,04±0,06	77,61±0,25	83,71±0,21*	80,84±0,13
210 мин	91,84±0,06	77,14±0,03*	82,85±0,28	81,30±0,07*
240 мин	91,18±0,06	76,51±0,02	82,79±0,02*	80,36±0,26

* При сравнении с 1-м раствором (интактный); + при сравнении с 60 мин.

Таблица 3. Значения зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 320 \text{ нм}$) (предварительное облучение буфера)

Table 3. Values of probe fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ нм}$) (pre-irradiation of buffer)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
60 мин	40,97±0,11	45,30±0,08	41,16±0,24	42,11±0,11
90 мин	42,92±0,02	44,72±0,02	42,76±0,09	42,11±0,09
120 мин	43,10±0,09	43,52±0,06	42,10±0,01* +	40,81±0,09
150 мин	42,84±0,08	39,87±0,05	41,42±0,07	40,53±0,03
180 мин	42,73±0,04	39,59±0,08	41,31±0,01*	39,98±0,06
210 мин	42,48±0,03	39,36±0,12	41,07±0,13	40,31±0,02
240 мин	42,35±0,12	39,37±0,04	40,79±0,03*	40,06±0,12

*При сравнении с 1-м раствором (интактный); + при сравнении с 60 мин.

Исходя из полученных данных, предварительное облучение буфера терапевтическими дозами ИИ, используемого потом для приготовления раствора альбумина, вызывает конформационные изменения альбумина:

— при облучении 2 Гр методом зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм) установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 11,6 % (через 150 минут после облучения);

— при облучении 40 Гр методом собственной флуоресценции установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 4,7 % (через 90 минут после облучения), методом зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 320$ нм) — статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 2,4 % (через 120 минут после облучения);

— при облучении 70 Гр методом собственной флуоресценции установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 1,2 % (через 210 минут после облучения).

Со временем наблюдается статистически значимое снижение интенсивности флуоресцен-

ции альбумина при облучении дозами 2 Гр, 40 Гр и 70 Гр.

Известно, что при воздействии высоких доз ИИ в клетках и в растворах различных белков образуются долгоживущие радикалы белков, время полужизни которых превышает 20 ч. Так, например, время полужизни радикалов белков (овальбумина, бычьего сывороточного альбумина, казеина) при дозах облучения 1–10 Гр составляет около 3–5 ч [8]. А при облучении в дозе 50 Гр было обнаружено существование долгоживущих радикалов со временем полужизни около 3,5 ч [9]. Также были получены данные о том, что эти радикалы могут длительное время осуществлять генерацию активных форм кислорода в водном окружении *in vitro*. Именно этот процесс может быть причиной достаточно длительного протекания окислительного стресса после воздействия ИИ [8].

Второй этап. Полученные данные по облучению буферного раствора альбумина терапевтическими дозами ИИ представлены в таблицах 4–6.

Таблица 4. Значения собственной флуоресценции (облучение буферного раствора альбумина)
Table 4. Values of intrinsic fluorescence (irradiation of an albumin buffer solution)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
60 мин	238,18±2,99	227,65±3,92	236,13±2,63	227,91±2,48
90 мин	232,01±1,19	220,79±1,57	223,22±0,82	214,16±1,23
120 мин	225,14±0,76	217,29±1,15	217,73±1,65	207,09±2,79
150 мин	224,54±0,26	214,61±1,22	213,97±1,09	199,70±7,09*
180 мин	222,35±1,01	212,38±0,95	213,13±0,71	201,36±0,98
210 мин	220,78±1,57	209,91±0,26*	211,66±0,55	197,75±4,59
240 мин	218,44±0,91	210,89±0,49	210,47±2,24	199,98±0,63

*При сравнении с 1-м раствором (интактный); * при сравнении с 60 мин.

Таким образом, облучение буферного раствора альбумина терапевтическими дозами ИИ вызывает конформационные изменения белка:

— при облучении 2 Гр методом зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм) установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 5,6 % (через 120 минут после облучения), на 3,0 % (через 180 минут после облучения) и на 2,9 % (через 210 минут после облучения);

— при облучении 40 Гр методом зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 280$ нм) установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 12,3 % (через 180 минут после облучения) и на 12,5 % (через 210 минут после облучения);

— при облучении 70 Гр методом собственной флуоресценции установлено статистически значимое уменьшение интенсивности флуоресценции на 11,1 % (через 150 минут после облучения).

Таблица 5. Значения зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 280 \text{ нм}$) (облучение буферного раствора альбумина)Table 5. Values of probe fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 280 \text{ nm}$) (irradiation of an albumin buffer solution)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
60 мин	90,66±1,63	93,18±2,73	84,17±2,25	77,00±1,33
90 мин	91,48±0,14	88,83±0,34*	83,96±0,33*	76,56±0,74
120 мин	93,17±0,18	88,01±1,35*	82,67±0,03*	75,26±0,17*
150 мин	91,97±0,16	89,48±0,18*	81,44±0,14*	74,24±0,36
180 мин	92,04±0,06	89,32±1,00*	80,73±0,45*	73,40±0,34
210 мин	91,84±0,06	89,21±0,67*	80,38±0,59*	73,13±0,14*
240 мин	91,18±0,06	88,57±0,04*	79,93±0,07*	72,54±0,14*

*При сравнении с 1-м раствором (интактный); * при сравнении с 60 мин.

Таблица 6. Значения зондовой флуоресценции ($\lambda_{\text{возб}} = 320 \text{ нм}$) (облучение буферного раствора альбумина)Table 6. Values of probe fluorescence ($\lambda_{\text{exc}} = 320 \text{ nm}$) (irradiation of an albumin buffer solution)

Время после облучения	1-й раствор (интактный)	2-й раствор (2 Гр)	3-й раствор (40 Гр)	4-й раствор (70 Гр)
	M±Sd	M±Sd	M±Sd	M±Sd
60 мин	40,97±0,11	43,74±0,09	42,60±0,30	40,13±0,45
90 мин	42,92±0,02	44,27±0,05	41,04±0,06	39,54±0,08
120 мин	43,10±0,09	43,88±0,22	40,24±0,10	39,04±0,07
150 мин	42,84±0,08	44,65±0,10	39,90±0,07	38,68±0,07*
180 мин	42,73±0,04	44,63±0,03	39,83±0,03*	38,43±0,04*
210 мин	42,48±0,03	44,33±0,03	39,32±0,13	38,41±0,08
240 мин	42,35±0,12	43,92±0,17	39,50±0,07	38,08±0,14

*При сравнении с 1-м раствором (интактный); * при сравнении с 60 мин.

Со временем наблюдается статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции альбумина при облучении дозами 2 Гр, 40 Гр и 70 Гр.

Следовательно, облучение терапевтическими дозами 2 Гр, 40 Гр и 70 Гр вызывает конформационные изменения в молекуле альбумина как при предварительном облучении буферного раствора, используемого потом для приготовления альбумина, так и при облучении буферного раствора альбумина. Однако количественные изменения интенсивности флуоресценции как собственной, так и зондовой отличаются при разных режимах облучения альбумина.

Рубцова Е. В. (2015) в своей работе отмечает, что внутри глобулы белка существуют области, в которых вода находится в связанном состоянии. Связанная вода на поверхности белка и внутри глобулы отличается по своим свойствам от объемной воды. Так, средняя плотность водной оболочки белка на 10 % больше, чем в объемной воде [10].

Что касается объемной воды, а именно растворителя, то Е. Б. Бурлакова с коллегами (2003) отмечали первостепенное значение растворителя (воды) в реализации действия малых доз ИИ [11].

Возможно, растворитель биообъектов также играет ключевую роль в понимании механизмов действия терапевтических доз ИИ.

Заключение

Облучение терапевтическими дозами 2 Гр, 40 Гр и 70 Гр вызывает конформационные изменения (статистически значимое снижение интенсивности флуоресценции) в молекуле альбумина как при предварительном облучении буферного раствора, используемого потом для приготовления

албумина, так и при облучении буферного раствора альбумина.

Количественные изменения интенсивности флуоресценции как собственной, так и зондовой отличаются при разных режимах облучения альбумина.

Список литературы / References

1. Королик Е.В., Короленко Е.А., Жбанков Р.Г., Иванов А.А., Лещенко В.Г., Ильич Г.К. и др. Метод флуоресцентного зондирования в оценке транспортной функции альбумина. *Здравоохранение*. 1999;(1):11-13.
Korolyuk EV, Korolenko EA, Zhbankov RG, Ivanov AA, Leshchenko V, Ilyich GK, et al. The method of fluorescent sensing in the assessment of albumin transport function. *Health-care*. 1999;1:11-13. (In Russ.).
2. Пушкарев С.В., Наумов С.А., Вовк С.М., Смольянинов Е.С., Удут В.В. Спектроскопическая диагностика злокачественных новообразований (обзор). *Автометрия*. 2000;(1):84-93.
Pushkarev SV, Naumov SA, Vovk SM, Smolyaninov ES, Udut VV. Spectroscopic diagnosis of malignant neoplasms (review). *Autometry*. 2000;(1):84-93. (In Russ.).
3. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Батухтин А.В., Гольдберг В.Е., Колосова М.В. Характеристика состояния мембран эритроцитов больных со злокачественными новообразованиями по данным флуоресцентного зондирования. *Бюллетень экпер. биол. и медицины*. 1999;128(8):226-229.
Novitsky VV, Stepovaya EA, Batukhtin AV, Goldberg VE, Kolosova MV. Characteristics of the state of erythrocyte membranes in patients with malignant neoplasms according to fluorescence sensing data. *The expert bulletin. biol. and medicine*. 1999;128(8):226-229. (In Russ.).
4. Cohen BE, Pralle A, Yao X, Swaminath G, Gandhi ChS, Jan YuN, et al. A fluorescent probe designed for studying protein conformational change. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2005;102(4):965-970.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0409469102>
5. Kirilova EM, Kalnina I, Zvagule T, Gabruseva N, Kurjane N, Solomenikova II. Fluorescent study of human blood plasma albumin alterations induced by ionizing radiation. *Journal of Fluorescence*. 2011;21(3):923-927.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10895-010-0608-2>
6. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Москва; 1994.
Gryzunov YuA., Dobretsov GE. Blood serum albumin in clinical medicine. Moscow; 1994. (In Russ.).
7. Ota S, Takano K. Spectroscopic analysis of protein crowded environments using the charge-transfer fluorescence probe ANS. *ChemPhysChem*. 2019;20(11):1456-1466.
DOI: <https://doi.org/10.1002/cphc.201900226>
8. Пузан Н.Д., Суслова А.А. Влияние терапевтических доз ионизирующего излучения на конформационное состояние сывороточного альбумина. В: Радиобиология: вызовы XXI века: материалы межд. науч. конф., посвященной 30-летию Института радиобиологии; 2017, 27-30 сентября; Гомель. Гомель: Институт радиобиологии НАН Беларуси; 2017. С. 152-154. [дата обращения 2023 июль 13]. Режим доступа: https://drive.google.com/file/d/0B6K-Pvik5WACaG5SeEtFUF91X0U/view?resourcekey=0-0RVvZZNMikKUU_RJdID5A
9. Пузан Н.Д., Суслова А.А. Эффект терапевтических доз облучения на конформационное состояние сывороточного альбумина. In: Radiobiology: challenges of the XXI century: materials of the international scientific conference dedicated to the 30th anniversary of the Institute of Radiobiology; 2017, September 27-30; Gomel. Gomel: Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus; 2017. pp. 152-154. [date of access 2023 July 13]. Available from: https://drive.google.com/file/d/0B6K-Pvik5WACaG5SeEtFUF91X0U/view?resourcekey=0-0RVvZZNMikKUU_RJdID5A (In Russ.).
9. Гудков С.В., Гармаш С.А., Карп О.Э., Смирнова В.С., Черников А.В., Брусков В.И. Долгоживущие радикалы аминокислот, индуцируемые рентгеновским излучением, являются источником образования перекиси водорода в водной среде. *Биофизика*. 2010;55(4):588-593.
Gudkov SV, Garmash SA, Karp OE, Smirnova VS, Chernikov AV, Bruskov VI. Long-lived amino acid radicals induced by X-ray radiation are a source of hydrogen peroxide formation in an aqueous medium. *Biophysics*. 2010;55(4):588-593. (In Russ.).
10. Рубцова Е.В. Исследование топологии гидратных оболочек белков. [Электронный ресурс]. Сайт Российской государственной библиотеки. [дата обращения 2024 январь 12]. Режим доступа: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01005564868?page=1&rotate=0&theme=white>
10. Rubtsova EV. Investigation of the topology of hydrate shells of proteins. [Electronic resource]. The website of the Russian State Library. [date of access 2024 January 12]. Available from: <https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01005564868?page=1&rotate=0&theme=white> (In Russ.).
11. Бурлакова Е.Б., Кондратов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. *Химическая физика*. 2003;22(2):21-40.
Burlakova E.B., Kondratov A.A., Maltseva E.L. The effect of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors. *Chemical physics*. 2003; 22(2):21-40. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Пузан Наталья Дмитриевна, научный сотрудник, ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1518-7715>

e-mail: natali_lu@tut.by

Чешик Игорь Анатольевич, к.м.н., доцент, директор ГНУ «Институт радиобиологии Национальной академии наук Беларуси», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4436-9371>

e-mail: igor.cheshik@gmail.com

Natallia D. Puzan, Researcher, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1518-7715>

e-mail: natali_lu@tut.by

Igor A. Cheshik, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Director, Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4436-9371>

e-mail: igor.cheshik@gmail.com

Бемяковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Vasili N. Belyakovsky, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3112-2142>

e-mail: vnbel55@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Пузан Наталья Дмитриевна

e-mail: natali_lu@tut.by

Natallia D. Puzan

e-mail: natali_lu@tut.by

Поступила в редакцию / Received 31.07.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.01.2024

Принята к публикации / Revised 22.02.2024

УДК 577.121:616.127-092.9]:614.876

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>



Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излучений

А. Н. Коваль

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить воздействие на энергетический метаболизм миокарда белых крыс инкорпорированного ^{137}Cs .

Материалы и методы. Работа проведена на 8 самцах белых крыс, распределенных на 2 экспериментальные группы, которым скармливали загрязненную ^{137}Cs продукцию в течение 7 суток. Методом полярографии исследовали скорость потребления кислорода тканевыми препаратами миокарда на эндогенных субстратах при внесении экзогенных янтарной и глутаминовой кислот и при добавлении разобщителя окислительного фосфорилирования 2,4-динитрофенола.

Результаты. Отмечено увеличение скорости дыхания на эндогенных субстратах, вызванное разобщением окислительного фосфорилирования. При этом статистически значимого изменения количества эндогенных субстратов не обнаружено.

Заключение. Выявленное нарушение энергообразования в миокарде экспериментальных животных вызвано разобщением окислительного фосфорилирования, что может объяснять развитие сердечно-сосудистой патологии при действии ионизирующих излучений.

Ключевые слова: полярография, окислительное фосфорилирование, миокард, ионизирующие излучения

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Коваль АН. Изменения энергетического метаболизма миокарда крыс при воздействии ионизирующих излучений. Проблемы здоровья и экологии. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):89–92. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>

Changes in energy metabolism of rat myocardium during exposure to ionizing radiation

Alexander N. Koval

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the effect of incorporated ^{137}Cs on the energy metabolism of the myocardium of white rats.

Materials and methods. The work was carried out on 8 male white rats divided into 2 experimental groups, which were fed products contaminated with ^{137}Cs for 7 days. Polarography was used to study the rate of oxygen consumption by myocardial tissue preparations on endogenous substrates, with the addition of exogenous succinic and glutamic acids, and with the addition of an uncoupler of oxidative phosphorylation, 2,4-dinitrophenol.

Results. An increase in the rate of respiration on endogenous substrates caused by the uncoupling of oxidative phosphorylation was noted. At the same time, no statistically significant change in the amount of endogenous substrates was found.

Conclusion. The revealed violation of energy production in the myocardium of experimental animals is caused by the uncoupling of oxidative phosphorylation, and can be explained by a change in the operation of potassium channels, which can explain the development of cardiovascular pathology under the action of ionizing radiation.

Keywords: polarography, oxidative phosphorylation, myocardium, ionizing radiation

Conflict of interests. Author declares no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Koval AN. Changes in energy metabolism of rat myocardium during exposure to ionizing radiation. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):89–92. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-11>

Введение

Воздействие ионизирующих излучений на миокард было описано у онкологических пациентов, перенесших радиотерапию на область грудной клетки, что обусловило появление термина «болезнь сердца, индуцированная радиацией» (RIHD — Radiation-induced heart disease), позже трансформировавшегося в «болезнь сердца и сосудов, индуцированная радиацией» (RICVD — Radiation-induced cardio-vascular disease) (J. R. Stewart, 1984) [1]. Это заболевание проявлялось по прошествии нескольких лет после облучения нарушениями липидного профиля крови, атеросклеротическими изменениями, развитием фиброза перикарда и миокарда, нарушениями сердечного ритма и проводимости, развитием патологии сердечных клапанов и др. [1]. После аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) также отмечался рост случаев сердечно-сосудистой патологии у населения, проживающего на территории, подвергнутой радиоактивному загрязнению [2], что и объясняет интерес к изучению этой проблемы.

Особенностью биоэнергетики миокарда является его регулируемость ионами щелочных и щелочноземельных металлов, в частности калия, и наличие широкого спектра калиевых каналов в митохондриях: митохондриальный АТФ-чувствительный калиевый канал ($\text{mitoK}_{\text{АТФ}}$), митохондриальный кальций-активируемый калиевый канал большой проводимости ($\text{mitoBK}_{\text{Ca}}$), митохондриальный кальций-активируемый калиевый канал малой проводимости ($\text{mitoСК}_{\text{Ca}}$), митохондриальный натрий-активируемый калиевый канал (mitoSlo2) и митохондриальный потенциал-регулируемый калиевый канал ($\text{mitoK}_{\text{v}7.4}$) [3, 4]. Эти каналы характеризуются разной проводимостью для калия, а также чувствительностью к ряду фармакологических препаратов [4]. Предполагается, что калиевые каналы могут переносить и радионуклид ^{137}Cs , что может способствовать его преимущественному распределению в миокарде и мышечной ткани при естественном поступлении [5].

В ряде научных публикаций, посвященных изучению гуаниновых квадруплексов (G4) нуклеиновых кислот, высказывается предположение о возможности G4 влиять на транспорт калия путем встраивания этих структур в мембраны ядра и митохондрий [6, 7], модуляции онкогенов, что может быть связано с канцерогенезом [8, 9]. В митохондриальной ДНК также обнаружены 28 потенциальных участков G4 [10].

Цель исследования

Изучить воздействие на энергетический метаболизм миокарда белых крыс инкорпорированного ^{137}Cs .

Материалы и методы

В исследовании использовали 8 белых беспородных лабораторных крыс-самцов, возраст — 6–10 месяцев, масса — 230–250 г, разделенных на 2 экспериментальные группы, которые в течение 7 суток получали с рационами сушеные грибы с удельной активностью по ^{137}Cs 43,5 кБк/кг в количестве 0,2 и 1,5 г на голову, в последующие 3 дня закармливали. Удельная активность крыс составила 60 и 600 Бк/кг (использовали гамма-спектрометр LP-6900, Финляндия), что соответствовало поглощенным дозам 1,5 и 16 мкГр.

Поглощенные дозы внутреннего облучения оценивали по содержанию ^{137}Cs в тушках крыс, используя формулу:

$$C(t) = (K_p \times A_p) + (C_0 - K_p \times A_p) \times \exp(-0,693 \times t/T),$$

где C_0 — начальная концентрация ^{137}Cs у экспериментальных животных, Бк/кг;

$C(t)$ — удельная концентрация ^{137}Cs в тушках крыс ко времени t , Бк/кг;

K_p — коэффициент перехода ^{137}Cs из рациона в ткань животного, (Бк/кг)/(Бк/сут);

A_p — содержание ^{137}Cs в суточном рационе, Бк/сут;

t — время, сут;

T — период полуснижения содержания ^{137}Cs в тканях, сут.

Мощность поглощенной дозы внутреннего облучения, обусловленного инкорпорированным ^{137}Cs , рассчитывали по формуле:

$$P(t) = 1,38 \times 10^{-8} C(t) \times E,$$

где $P(t)$ — мощность дозы ко времени t , Гр/сут;

$C(t)$ — удельная концентрация ^{137}Cs в тканях крыс ко времени t , Бк/кг;

E — средняя энергия для β -частиц, 0,195 МэВ [11].

Поглощенную дозу внутреннего облучения оценивали интегрированием мощностей доз по времени облучения.

После декапитации животных миокард извлекали, немедленно освобождали от соединительнотканых элементов, промывали в охлажденном физиологическом растворе и пропускали через плунжер с диаметром отверстий 0,5 мм. Затем тканевые препараты помещались в среду Хенкса и далее — в термостатируемую полярографическую ячейку объемом 2 мл при +25 °С, где с помощью закрытого электрода Кларка, подключенного к полярографу ПУ-1 (Республика Беларусь), с поляризующим напряжением 700 мВ, фиксировали скорость потребления

ния кислорода препаратами миокарда в нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$ белка. Время от забоя животного до начала измерения дыхательной активности препарата составляло не более 5 минут [2, 12].

Исследовали следующие параметры: скорость дыхания ткани на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$), при добавлении экзогенных субстратов — янтарной ($V_{\text{як}}$) и глутаминовой ($V_{\text{глю}}$) кислот; разобшителя окислительного фосфорилирования — 2,4-динитрофенола, ДНФ ($V_{\text{днф}}$). Рассчитывали коэффициенты стимулирующего действия янтарной кислоты ($СД_{\text{як}} = V_{\text{як}}/V_{\text{энд}}$), глутаминовой кислоты ($СД_{\text{глю}} = V_{\text{глю}}/V_{\text{энд}}$), динитрофенола ($СД_{\text{днф}} = V_{\text{днф}}/V_{\text{энд}}$).

Последовательность внесения субстратов и ингибиторов в полярографическую ячейку показана на следующей схеме:

Эндогенное дыхание — як (10 ммоль) — ДНФ (100 мкмоль).

Эндогенное дыхание — глю (10 ммоль) — ДНФ (100 мкмоль).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы GraphPad Prism, v. 7.00, с использованием параметрических (однофакторный дисперсионный анализ [ANOVA], тест множественных сравнений Даннета) и непараметрических (Краскела – Уоллеса, тест множественных сравнений Данна) критериев в зависимости от результатов теста на нормальное распределение экспериментальных данных (тест Колмогорова – Смирнова).

Результаты и обсуждение

Приведенные в таблице 1 показатели тканевого дыхания свидетельствуют о значимом увеличении потребления кислорода на эндогенных субстратах ($V_{\text{энд}}$) миокардом в обеих группах, а также тенденции к повышению показателей $V_{\text{як}}$ и $V_{\text{днф}}$.

Таблица 1. Показатели тканевого дыхания миокарда крыс на эндогенных и экзогенных субстратах при 7-дневном поступлении ^{137}Cs

Table 1. Parameters of tissue respiration of the myocardium of rats on endogenous and exogenous substrates with a 7-day intake of ^{137}Cs

Показатель	n	Контроль	60 Бк/кг	600 Бк/кг
$V_{\text{энд}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	30–31	1,96±0,22	3,47±0,16*	4,05±0,15*
$V_{\text{як}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	8	5,24 4,99–7,38	6,23 5,70–7,32	7,02 5,38–10,8
$V_{\text{глю}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	8	3,28±0,58	4,46±0,44	5,42±0,25
$V_{\text{днф}}$, нмоль $O_2 \times \text{мин/мг}$	16	4,72±0,47	5,52±0,38	6,33±0,67
$СД_{\text{як}}$	8	4,28±1,51	1,83±0,18	1,63±0,11
$СД_{\text{глю}}$	7–8	1,33 1,14–1,68	1,25 1,07–1,31	1,21 1,08–1,31
$СД_{\text{днф}}$	5–8	1,10±0,05	1,04±0,02	0,99 ± 0,04

* $p < 0,0001$ — значимость различий по отношению к контрольной группе, однофакторный дисперсионный анализ [ANOVA], тест множественных сравнений Даннета, тест Краскела – Уоллеса, тест множественных сравнений Данна.
Примечание. Данные представлены в виде среднего ± ошибка среднего или медианы, 25–75 %.

Наблюдаемое увеличение потребления кислорода препаратом ткани миокарда характеризуется тенденцией к снижению показателей $СД_{\text{як}}$ и $СД_{\text{днф}}$, что указывает на возможное увеличение потребления янтарной кислоты и наличия разобщения дыхания и фосфорилирования, которое может быть следствием активации процессов перекисного окисления, повреждения митохондрий или открытия $\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналов.

В отмеченных изменениях предполагается роль $\text{K}_{\text{АТР}}$ -каналов, локализованных на внутренней мембране митохондрий ($\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналы) в реализации защитных эффектов ишемического preconditionирования путем увеличения образования

АФК в митохондриях, иницируя пути сигналинга, контролирующую транскрипцию генов клеточного роста. Открытие $\text{mitoK}_{\text{АТР}}$ -каналов и увеличение концентрации K^+ в митохондриях приводит к наблюдаемому разобщению окислительного фосфорилирования и снижению мембранного потенциала, стимулируя потребление кислорода клетками [4].

В итоге эти изменения приводят к ускоренному расходу кислорода и субстратов в миокарде без увеличения образования АТФ. Такие изменения энергетического метаболизма могут приводить к формированию сердечно-сосудистых патологий у населения, проживающего на загрязненной территории [12].

Заключение

Нарушения процессов энергообразования в миокарде, обнаруживаемые при воздействии инкорпорированного ^{137}Cs у экспериментальных животных, могут являться признаками формирования сердечно-сосудистой патологии. Воз-

можными мишенями воздействия ионизирующих излучений на миокард могут являться митохондриальные калиевые каналы и другие структуры, участвующие в трансмембранном переносе ионов калия.

Список литературы / References

1. Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease: an update. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1984;27(3):173-194. DOI: [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(84\)90003-3](https://doi.org/10.1016/0033-0620(84)90003-3)
2. Грицук А.И., Коваль А.Н., Грицук Н.А. Ионизирующая радиация как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Радиобиология: минимизация радиационных рисков: материалы международной научной конференции, Гомель, 29–30 сентября 2016 года. Гомель: Институт радиологии. 2016;63-66. [дата доступа 2022 Сентябрь 20]. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wlxmfi>
3. Hausenloy DJ, Schulz R, Girao H, et al. Mitochondrial ion channels as targets for cardioprotection. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020;24(13). DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15341>
4. Kulawiak B, Bednarczyk P, Szweczyk A. Multidimensional Regulation of Cardiac Mitochondrial Potassium Channels. *Cells*. 2021;10(6):1554. Published 2021 Jun 19. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10061554>
5. Wester PO. Concentration of 17 elements in subcellular fractions of beef heart tissue determined by neutron activation analysis. *Biochem. Biophys. Acta*. 1965;109(1):268-283. DOI: [https://doi.org/10.1016/0926-6585\(65\)90111-1](https://doi.org/10.1016/0926-6585(65)90111-1)
6. Li C, Chen H, Yang X, Wang K, Liu J. An ion transport switch based on light-responsive conformation-dependent G-quadruplex transmembrane channels. *Chem Commun (Camb)*. 2021;57(66):8214-8217. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1cc03273a>
7. Jana J, Vianney YM, Schröder N, Weisz K. Guiding the folding of G-quadruplexes through loop residue interactions. *Nucleic Acids Research*. 2022;50(12):7161-7175. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac549>
8. Balasubramanian S, Hurley LH, Neidle S. Targeting G-quadruplexes in gene promoters: a novel anticancer strategy? *Nature Reviews Drug Discovery*. 2011;10(4):261-275. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3428>
9. Vianney YM, Weisz K. First Tandem Repeat of a Potassium Channel KCNN4 Minisatellite Folds into a V-Loop G-Quadruplex Structure. *Biochemistry*. 2021;60(17):1337-1346. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00043>
10. Грицук А.И., Коваль А.Н. Роль гуаниновых квадруплексов как возможной мишени воздействия на митохондриальную ДНК при инкорпорации ^{137}Cs . Радиобиология: актуальные проблемы. Матер. междунар. науч. конференции (27-28 сентября 2018 г.). Гомель, 2018;50-53. Gritsuk AI, Koval AN. The role of guanine quadruplexes as a possible target for influencing mitochondrial DNA during ^{137}Cs incorporation. Radiobiology: actual problems. Mater. intl. scientific conference (September 27-28, 2018). Gomel, 2018;50-53.
11. Моисеев А.А., Иванов В.И. Справочник по дозиметрии и радиационной гигиене. М.;1990. 252 с. Moiseev AA., Ivanov VI. Reference book on dosimetry and radiation hygiene. M.;1990. 252 p.
12. Грицук А.И., Вернер А.И., Матюхина Т.Г. [и др.] Влияние инкорпорированных радионуклидов цезия на ультраструктуру и процессы тканевого дыхания митохондрий кардиомиоцитов. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук*. 2002;(2):63-70. Gritsuk AI, Werner AI, Matyukhina TG, et al. Effect of incorporated cesium radionuclides on ultrastructure and processes of tissue respiration of mitochondria of cardiomyocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series*. 2023;20(1):42-57. 2002;(2):63-70.

Информация об авторе / Information about the author

Коваль Александр Николаевич, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>
e-mail: akovalj@ya.ru

Alexander N. Koval, Candidate of Biological Sciences., Associate Professor of the Department of Biological Chemistry, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-6554>
e-mail: akovalj@ya.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Коваль Александр Николаевич
e-mail: akovalj@ya.ru

Alexander N. Koval
e-mail: akovalj@ya.ru

Поступила в редакцию / Received 07.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 30.01.2024

Принята к публикации / Revised 22.02.2024

УДК 579.861.2:615.015.8]:579.61

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>



Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов

Л. В. Лагун, Е. А. Кульвинский, Н. А. Кульвинская

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

Материалы и методы. Выполнено исследование антибиотикочувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* диско-диффузионным методом, определение минимальных подавляющих концентраций ванкомицина и линезолида методом серийных разведений в бульоне и цефтаролина — методом E-тестов. Изучена чувствительность метициллинрезистентных *S. aureus* к препаратам бактериофагов.

Результаты. Установлено, что линезолид и ванкомицин — достаточно активные препараты в отношении метициллинрезистентных *S. aureus* (MRSA), однако и к ним начинает развиваться резистентность. Резистентность MRSA к фторхинолонам и цефокситину оказалась самой высокой из всех протестированных антибиотиков; полученные результаты с цефокситином можно интерпретировать и для других цефалоспоринов (кроме цефтаролина) и всех пенициллинов. Чувствительность к цефтаролину сохраняют только 67,9 % штаммов MRSA, однако цефтаролиноустойчивые штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации. Препараты бактериофагов «Секстафаг» и «Пиобактериофаг Фагио» проявили свою литическую активность лишь в отношении 35,8 и 18,9 % изолятов MRSA соответственно.

Заключение. Контроль за развитием антибиотикостойчивости метициллинрезистентных *S. aureus* является важной частью стратегии рациональной антибиотикотерапии стафилококковых инфекций. Только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя заболевания препараты бактериофагов можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA.

Ключевые слова: метициллинрезистентные *Staphylococcus aureus*, антибиотикорезистентность, бактериофаги

Вклад авторов. Лагун Л.В., Кульвинский Е.А., Кульвинская Н.А.: 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 об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лагун ЛВ, Кульвинский ЕА, Кульвинская НА. Исследование чувствительности метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и препаратам бактериофагов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations

Ludmila V. Lagun, Yauheni A. Kulvinsky, Natallia A. Kulvinskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics and therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages.

Materials and methods. The antibiotic sensitivity of strains of methicillin-resistant *S. aureus* was studied by the disc-diffusion method, the determination of the minimum inhibitory concentrations of vancomycin and linezolid by broth

microdilution method, and ceftaroline by E-tests. The sensitivity of methicillin-resistant *S.aureus* to bacteriophage preparations was studied.

Results. It has been established that linezolid and vancomycin are quite active drugs against methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), however, resistance to them begins to develop. MRSA resistance to fluoroquinolones and ceftazidime was the highest of all antibiotics tested; the results obtained with ceftazidime can be interpreted for other cephalosporins (except ceftaroline) and all penicillins. Only 67.9% of MRSA strains retained sensitivity to ceftaroline, but ceftaroline-resistant strains had low levels of minimal inhibitory concentration. The preparations of the bacteriophages “Sextaphage” and “Piobacteriophage Phagio” showed their lytic activity only in relation to 35.8% and 18.9% of MRSA isolates, respectively.

Conclusion. Monitoring the development of antibiotic resistance in methicillin-resistant *S.aureus* is an important part of the strategy of rational antibiotic therapy for staphylococcal infections. Only taking into account the preliminary step-by-step determination of the phage sensitivity of the causative agent of the disease, bacteriophage preparations can be considered as a completely possible alternative to antibiotics for the treatment of purulent inflammatory diseases caused by MRSA.

Keywords: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, antibiotic resistance, bacteriophages.

Author contributions. Lagun L.V., Kulvinsky Ya. A., Kulvinskaya N.A.: research concept and design, collection of material and creation of a sample database, experimental data acquisition, statistical data processing, editing, data discussion, review of publications on the topic of the article, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was carried out without sponsorship.

For citation: Lagun LV, Kulvinsky YaA, Kulvinskaya NA. Study of the sensitivity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to antibiotics and bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):93–101. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-12>

Введение

Метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) являются одними из ведущих возбудителей внутрибольничных инфекций во всем мире. Стафилококковые инфекции, вызванные MRSA, представляют серьезную проблему для современного практического здравоохранения, так как являются бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, особенно к традиционным антибактериальным препаратам. И тенденция роста антибиотикорезистентности данных микроорганизмов имеет прогрессирующий характер [1–3].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* стали проблемой для специалистов только к середине 70-х гг. прошлого века, когда стало очевидным, что в отличие от золотистого стафилококка с характерными свойствами MRSA имеют свои биологические особенности. Это, во-первых, уникальный биохимический механизм резистентности к метициллину, который обеспечивает им устойчивость ко всем полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Устойчивость *S. aureus* к бета-лактамам обусловлена модификациями мишени действия, к которой относят пенициллинсвязывающий белок (ПСБ), участвующий в синтезе бактериальной клеточной стенки. Маркером наличия модифицированного ПСБ являлась устойчивость данных бактерий к метициллину или оксациллину, а в настоящее время маркером является резистент-

ность к цефокситину. Во-вторых, штаммы MRSA способны «аккумулировать» гены антибиотикорезистентности и поэтому нередко обладают устойчивостью к нескольким классам антимикробных препаратов одновременно, тем самым значительно затрудняя лечение пациентов. В-третьих, такие штаммы способны к эпидемическому распространению, вызывают тяжелые формы инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, такие как бактериемия, пневмония, септический артрит, остеомиелит и другие, требующие длительного и дорогостоящего лечения [4].

В последнее десятилетие во многих странах отмечен значительный рост частоты MRSA в общей структуре гнойно-воспалительных стафилококковых инфекций. Частота выделения MRSA в стационарах США, Японии, многих стран Западной Европы достигает 40–70 % [5, 6]. Исключение составляет, по-видимому, только ряд скандинавских стран, где исторически были приняты жесткие противоэпидемические меры по контролю за распространением таких штаммов [6]. В стационарах Российской Федерации частота выделения MRSA колеблется от 25 до 89 %. Наибольшая частота выделения отмечается в реанимационных, ожоговых, травматологических и хирургических отделениях стационаров [1, 2, 7]. Ситуация в Беларуси с распространенностью MRSA при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи, остается недостаточно ясной в связи с

отсутствием данных широкомасштабных исследований по этому вопросу. Установлено высокое распространение штаммов MRSA в стационарах города Минска в 2015 г. [4].

Метициллинрезистентные штаммы *S. aureus* устойчивы ко всем β -лактамам антибиотикам: пенициллинам, в том числе ингибиторозащитным, цефалоспорином I–IV поколений и карбапенемам. Кроме того, MRSA обычно имеют ассоциированную устойчивость к антибиотикам других классов (макролидам, линкозамидам, тетрациклинам, аминогликозидам и др.). Они гораздо быстрее, чем метициллинчувствительные, приобретают устойчивость к препаратам из группы фторхинолонов. Таким образом, продолжает нарастать спектр антибиотикорезистентности эпидемических штаммов MRSA [1].

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MRSA, считаются антибактериальные средства «Ванкомицин» и «Линезолид». Линезолид из класса антибактериальных средств оксазолидинонов зарекомендовал себя как перспективный антибиотик с высокой антистафилококковой активностью, но стали выделяться штаммы стафилококков, резистентные к данному препарату [7]. Ванкомицин долгое время оставался эффективным антибиотиком в отношении метициллинрезистентных *S. aureus*, однако появились сообщения о штаммах MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину [1, 7, 8].

Цефтаролин является уникальным цефалоспориновым антибиотиком V поколения со значимой активностью в отношении MRSA, что делает его многообещающим препаратом для лечения тяжелых форм стафилококковой инфекции [1, 9, 10].

В связи со сложностями при назначении адекватной антибактериальной терапии заболеваний, вызванных полирезистентными микроорганизмами, хорошие перспективы в качестве антимикробной терапии имеют лечебные препараты бактериофагов. Бактериофаги (вирусы бактерий) способны к специфическому лизису определенных бактерий в очаге воспаления, чем и достигается их антимикробное действие. Существенные преимущества лечебно-профилактических препаратов бактериофагов перед антибиотиками создают им основательные перспективы для применения в качестве антимикробной терапии ряда гнойно-воспалительных заболеваний [11].

Так как инфекции, вызванные MRSA, продолжают оставаться очень серьезной проблемой для современной практической медицины, являясь клинически значимыми микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, на современном этапе постоянное совершенствование методов эпидемиологического и ми-

кробиологического мониторингов, которые направлены на выявление эпидемически значимых штаммов бактерий, приобретает все более важное значение.

Цель исследования

Оценить чувствительность штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* к антибиотикам и лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов.

Материалы и методы

В исследование включены 53 клинических штамма метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, которые были выделены от пациентов с различными гнойно-воспалительными заболеваниями (остеомиелит, пневмония, инфекции мочевыделительной системы, эндокардит, раневые инфекции, сепсис) в лечебных учреждениях Гомельской области, а также Российской Федерации (из коллекции микроорганизмов НИИ антимикробной химиотерапии, г. Смоленск) за период 2020–2023 гг. Все клинические изоляты MRSA выделены у пациентов из гнойного отделяемого, мочи, мокроты в диагностически значимом количестве (10^5 и более колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл исследуемого материала).

Предварительно выделенным штаммам стафилококков была проведена детекция (скрининг) метициллинрезистентности фенотипическим методом на основе диско-диффузионного метода с помощью тестов с дисками, содержащими оксациллин и цефокситин. Исследуемые штаммы *S. aureus* проявляли резистентность к оксациллину и цефокситину.

Для исследования чувствительности выделенных штаммов *Staphylococcus aureus* к антибиотикам использовались следующие методы: диско-диффузионный метод, метод E-тестов, метод серийных разведений в бульоне.

С помощью стандартного диско-диффузионного метода определяли чувствительность 53 исследуемых клинических изолята MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 — для контроля качества исследований) к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацину, тигециклину, амикацину, линезолиду, рифампицину и цефокситину. Диски, пропитанные данными антибиотиками, наносили с помощью диспенсера после посева на агаризованную питательную среду Мюллера – Хинтона суспензии чистой культуры штаммов стафилококков, которую готовили на 0,9 % растворе натрия хлорида до оптической плотности 0,5 по МакФарланду (контроль с помощью денситометра). После 18–24 ч инкубации при температуре

37 °С в термостате проводился учет полученных результатов с измерением диаметра зоны отсутствия роста бактерий вокруг дисков с антибиотиками.

При характеристике исследуемых бактерий *S. aureus* использовали соответствующие общепринятые показатели и критерии — чувствительные, чувствительные при увеличенной экспозиции и резистентные к антибиотику.

Для исследования минимальной подавляющей концентрации (МПК) таких антибиотиков, как ванкомицин и линезолид (в мкг/мл), к изучаемым изолятам MRSA ($n = 53$) и контрольным штаммам (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) применяли метод определения антибиотикочувствительности — серийных разведений в бульонной среде. Исследования проводили с использованием субстанций ванкомицина и линезолида с известной активностью и разведением их в диапазоне 0,125–128 мкг/мл в бульонной среде Мюллера – Хинтона [12].

Определение МПК цефалоспоринов V поколения цефтаролина для 53 штаммов MRSA и контрольных штаммов бактерий (*S. aureus* ATCC 29213 и *Enterococcus faecalis* ATCC 51299) проводили с применением метода E-тестов, который выполняется аналогично тестированию диско-диффузионным методом. Отличие в данной методике состоит в том, что вместо бумажного диска с антибиотиком применяли полоску E-теста, содержащую определенный градиент концентраций антибактериального препарата от максимального значения к минимальному. При учете результатов в месте пересечения эллипсоидной зоны подавления роста бактерий с полоской E-теста с антибиотиком получали значение МПК антибиотика цефтаролина.

При выполнении исследований интерпретация полученных результатов чувствительности MRSA к антибиотикам проводилась в соответствии с критериями и рекомендациями EUCAST [13].

Для определения фагочувствительности MRSA в исследование включены следующие лечебно-профилактические фаговые препараты:

«Секстафаг», который содержит очищенный фильтрат фаголизатов следующих бактерий: *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.* (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеропатогенных *Escherichia coli* (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Бактериофаг стафилококковый» (производства НПО «Микроген», Российская Федерация).

«Пиобактериофаг Фагио», содержащий смесь фильтратов фаголизатов бактерий *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Paeruginosa* (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (производства АО «Биохимфарм», Грузия).

Для определения спектра действия бактериофагов в отношении изучаемых клинических изолятов MRSA использовался капельный метод (СПОТ-тест) [14]. Для осуществления данной методики на поверхность агаризованной питательной среды наносили суспензию чистой чистой бактериальной культуры (посев газоном) и чашки с посевом подсушивали при комнатной температуре. После этого на поверхность засеянной чашки пипеткой по определенному шаблону наносили препараты бактериофагов, такие как «Секстафаг», «Бактериофаг стафилококковый», а также «Пиобактериофаг Фагио» и бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» в объеме по 20 мкл каждого. Чашки повторно в течение 15–30 мин подсушивали, а далее инкубировали в термостате 18–20 ч (температура 37 °С). После 20 ч инкубации в термостате при взаимодействии бактериофагов с бактериальной культурой появлялись пятна лизиса. Учет степени лизиса исследуемой бактериальной культуры определяли по четырехкестной системе. Результаты от «3+» (полусливной лизис, рост культуры в зоне лизиса) до «4+» (сливной (полный) лизис) учитывали как положительные реакции, а «2+» (наличие в месте нанесения капли фага свыше 50 колоний фага (пятен лизиса)), «1+» (наличие в месте нанесения капли фага 20–50 колоний фага), «+/-» (наличие в месте нанесения капли фага менее 20 колоний фага) и «-» (полное отсутствие лизиса) — как отрицательные реакции [14].

Статистическая обработка данных и полученных результатов была выполнена с применением статистического модуля компьютерной программы Microsoft Office Excel, 2017, а также пакета статистических программ «Statistica» for Windows, 6.0 («Stat-Soft», США). Для качественных переменных в исследовании определяли частоту случаев (n) и удельный вес — относительную величину (в %) от всего общего количества случаев в изучаемой группе микроорганизмов.

Результаты и обсуждение

Результаты определения чувствительности клинических штаммов MRSA с использованием диско-диффузионного метода представлены в таблице 1.

Таблица 1. Чувствительность клинических штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* (n = 53) к антибиотикам

Table 1. Sensitivity of clinical strains of methicillin-resistant *S. aureus* (n = 53) to antibiotics

Антибиотик	Чувствительные		Чувствительные при увеличенной экспозиции		Резистентные	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ципрофлоксацин	2	3,8	7	13,2	44	83,0
Тигециклин	37	69,8	0	0	16	30,2
Амикацин	43	84,9	0	0	8	15,1
Линезолид	47	88,7	0	0	6	11,3
Рифампицин	28	52,8	0	0	25	47,2
Цефокситин	0	0	0	0	53	100

Согласно полученным данным, к цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет отнести их к MRSA. Очень низкая активность из препаратов, включенных в наше исследование, регистрировалась у фторхинолонового антибиотика ципрофлоксацина — лишь 3,8 % чувствительных штаммов *S. aureus*.

К линезолиду установлена наименьшая частота устойчивости (11,3 %), а чувствительность штаммов MRSA к данному антибиотику сохранялась на высоком уровне (88,7 %).

Активность аминогликозидов, в частности амикацина, проявлялась в отношении 84,9 %

штаммов *S. aureus*, таким образом, данный антибиотик в нашем исследовании занимает вторую позицию по активности после линезолида.

Рифампицин был активен в отношении 52,8 % исследованных изолятов *S. aureus*, а чувствительность к тигециклину регистрировалась на уровне 69,8 %.

Результаты определения чувствительности штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* к ванкомицину и линезолиду методом серийных разведений в бульонной среде с определением МПК представлены на рисунках 1 и 2.

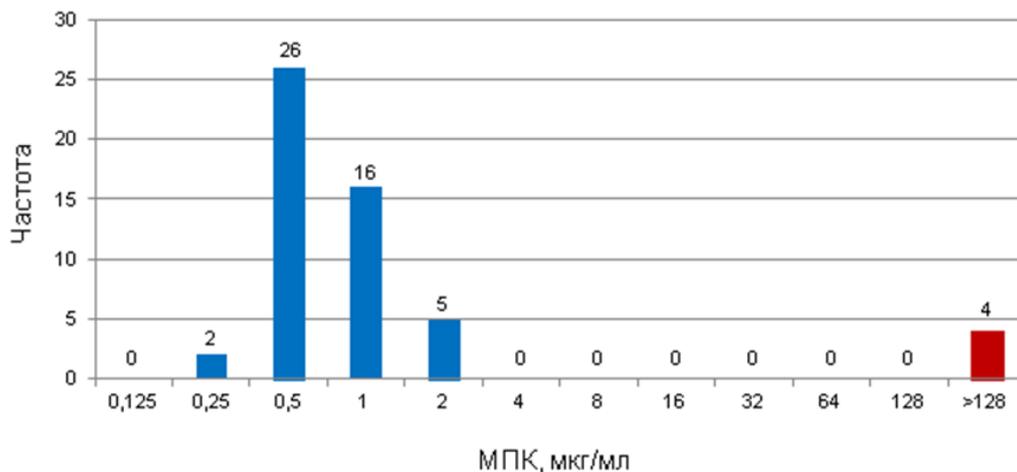


Рисунок 1. Распределение МПК ванкомицина
Figure 1. Distribution of MIC vancomycin

К ванкомицину подавляющее большинство исследуемых штаммов *S. aureus* оставались чувствительными — 92,5 % (n = 49), среди которых

значительная доля изолятов с МПК = 0,5 мкг/мл (53,1 %) и также 1 мкг/мл (32,6 %). Были установлены показатели МПК₅₀ ванкомицина у исследуемых штаммов.

дованных стафилококков на уровне 0,5 мкг/мл, а МПК₉₀ — со значением 2 мкг/мл, что по критериям EUCAST находится в пределах чувствительности. Лишь 4 (7,5 %) штамма оказались ванкомицинорезистентными с высоким показателем минимальной подавляющей концентрации ванкомицина (> 128 мкг/мл).

Согласно литературным данным, важным клиническим феноменом является наличие изолятов *S. aureus* с умеренно повышенной МПК ванкомицина, находящейся в диапазо-

не 1–2 мкг/мл, которые, как и указывалось ранее, относятся к категории чувствительных по критериям EUCAST. И при проведении российского многоцентрового исследования «МАРАФОН» доля изолятов MRSA с МПК ванкомицина 1 мкг/мл составила 58,7 %, а 2 мкг/мл — 3,9 %. Однако частота клинической неэффективности ванкомицина при вызванных такими штаммами инфекциях оказывается значительно выше по сравнению со штаммами, характеризующимися более низкой МПК ванкомицина [15].

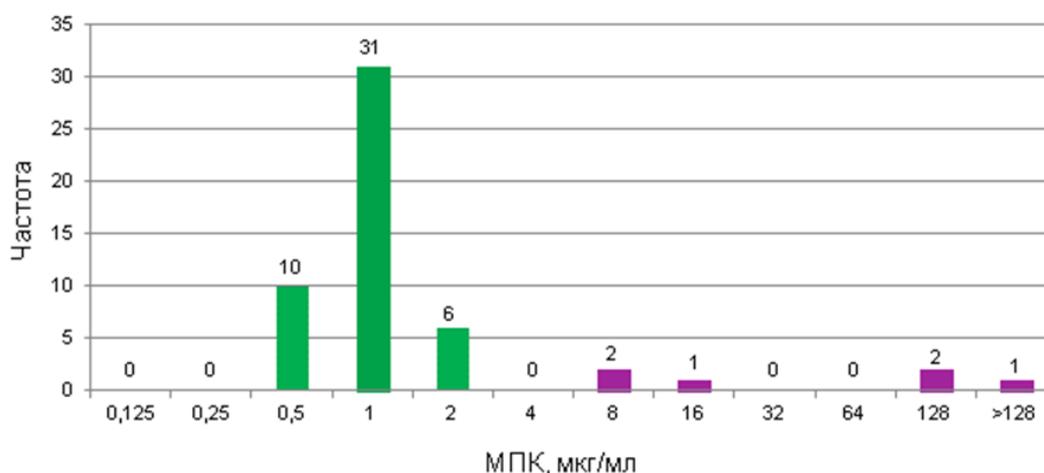


Рисунок 2. Распределение МПК линезолида
Figure 2. Distribution of MIC linezolid

При определении антибиотикочувствительности с помощью метода серийных разведений в бульонной среде к линезолиду у клинических изолятов MRSA превалировала чувствительность с показателем на уровне 88,7 % (n = 47). Среди данной категории бактерий значительная доля штаммов с МПК = 1 мкг/мл (65,9 %). Отмечены показатели МПК₅₀ линезолида у исследованных изолятов на уровне 1 мкг/мл. Однако с учетом критериев и рекомендаций EUCAST значение МПК₉₀ линезолида (8 мкг/мл) в отношении выделенных штаммов MRSA соответствовало диапазону резистентности. Линезолидорезистентными проявили себя 6 штаммов *S. aureus* (11,3 %), среди которых высокий уровень минимальной подавляющей концентрации антибиотика линезолида отмечен у 3 выделенных штаммов: МПК = 128 мкг/мл у 2 штаммов и МПК > 128 мкг/мл у 1 штамма MRSA.

По данным российских исследователей, также зарегистрированы случаи выявления линезолидорезистентных штаммов стафилококков. Например, в педиатрических стационарах России

был выделен 1 штамм *S. aureus* с устойчивостью к линезолиду с уровнем МПК = 8 мкг/мл и 6 линезолидорезистентных штаммов MRSA с МПК от 8 до 32 мкг/мл [7].

В ходе проведенного исследования при тестировании штаммов MRSA с помощью E-тестов к цефалоспорино V поколения цефтаролину с учетом критериев EUCAST установлено, что доля чувствительных к цефтаролину штаммов MRSA составила 67,9 % (n = 36). При этом уровень МПК цефтаролина с показателями 0,75–1 мкг/мл выявлен в отношении превалирующего количества цефтаролиночувствительных штаммов стафилококков (83,3 %). Удельный вес чувствительных при увеличенной экспозиции антибиотика штаммов *S. aureus* составил 18,9 % (n = 10), среди которых 70,0 % изолятов с уровнем минимальной подавляющей концентрации цефтаролина 2 мкг/мл и 30,0 % — с показателем МПК = 1,5 мкг/мл. Количество цефтаролидорезистентных штаммов MRSA в нашем исследовании было 13,2 % (n = 7), уровень МПК которых составлял 3 мкг/мл.

По данным исследований, проведенных коллегам из Европы, доля резистентных к цефтаролину штаммов MRSA составляла 7,8 % [16]. А по результатам международной программы ATLAS, включавшей изоляты из США, Азии, Океании, количество устойчивых изолятов *S. aureus*

составляло 0,4 %, количество изолятов с промежуточной чувствительностью (МПК = 2 мкг/мл) — 6,2 % [17].

Результаты исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA (n = 53) представлены в таблице 2.

Таблица 2. Литическая активность препаратов бактериофагов в отношении штаммов MRSA
Table 2. Lytic activity of bacteriophage preparations against MRSA strains

Фаговые препараты	Количество штаммов MRSA в зависимости от степени фаголизиса бактериальной культуры (n, %)					
	«4+»	«3+»	«2+»	«1+»	«+/-»	«-»
«Секстафаг»	6 (11,3 %)	13 (24,5 %)	16 (30,2 %)	8 (15,1 %)	5 (9,4 %)	5 (9,4 %)
«Пиобактериофаг Фагио»	0	10 (18,9 %)	5 (9,4 %)	5 (9,4 %)	6 (11,3 %)	27 (50,9 %)
«Бактериофаг стафилококковый»	0	0	6 (11,3 %)	11 (20,8 %)	6 (11,3 %)	30 (56,6 %)
«Фагестаф»	0	0	3 (5,7 %)	2 (3,8 %)	4 (7,5 %)	44 (83,0 %)

При проведении исследования фагочувствительности исследуемых клинических изолятов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического фагового препарата «Секстафаг» был самый разнообразный: результат с лизисом культуры бактерий с активно-

стью «4+» (рисунок 3) был выявлен в отношении 11,3 % выделенных штаммов, активность фагов «3+» отмечена в отношении 24,5 % штаммов, «2+» – 30,2 % , «1+» — 15,1 % , «+/-» — 9,4 % и полное отсутствие лизиса бактерий также наблюдалось у 9,4 % исследуемых штаммов.

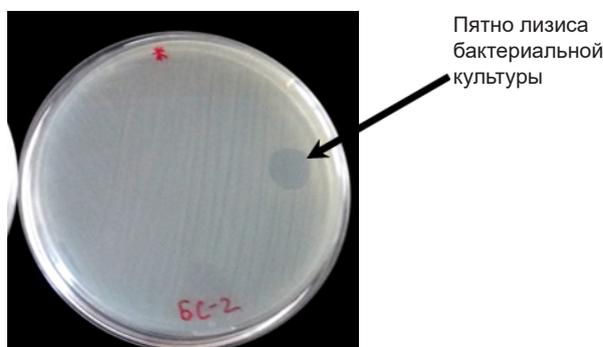


Рисунок 3. Вариант литической активности препарата «Секстафаг» в отношении MRSA
Figure 3. A variant of the lytic activity of the drug «Sextafag» in relation to MRSA

При учете результатов отмечено, что положительные реакции наблюдались с литической активностью препарата бактериофага «Секстафаг» «4+» и «3+» и составили 35,8 % чувствительных изолятов *S. aureus*. У остальных 64,2 % штаммов MRSA спектр литической активности бактериофагового препарата «Секстафаг» учитывался как отрицательные реакции («2+», «1+», «+/-» и «-»), т. е. данные исследуемые штаммы *S. aureus* были резистентны либо со слабой активностью по отношению к тестируемому препарату бактериофага.

В отличие от фагового препарата «Секстафаг» при оценке фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности препарата «Пиобактериофаг Фагио» в преобладающем большинстве случаев (81,1 %, n = 43) учитывался как отрицательные реакции. При этом фаголизис с активностью «2+» и «1+» в каждом случае была выявлена в отношении 9,4 % штаммов, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие фаголизиса было отмечено у 50,9 % клинических изолятов. Оценка фаголизиса к изучаемым штаммам стафилококков с пока-

зателем «4+» не зафиксирована. Степень лизиса «3+» установлена в пределах 18,9 % штаммов MRSA, что соответствовало положительному результату.

При исследовании фагочувствительности исследуемых штаммов MRSA спектр литической активности лечебно-профилактического препарата «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация) представлен «2+» (выявлен в отношении 11,3 % штаммов), «1+» — 20,8 %, «+/-» — 11,3 % и полное отсутствие лизиса наблюдалось у большинства штаммов (56,6 %), что в совокупности учитывалось лишь как отрицательные реакции.

Бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) свою литическую активность в отношении исследуемых штаммов стафилококков проявил следующим образом: полное отсутствие фаголизиса наблюдалось у большинства штаммов (83,0 %), «2+» — 5,7 %, «1+» — 3,8 %, «+/-» — 7,5 %. Полученные результаты литической активности данного фагового препарата соответствовали отрицательным реакциям.

Заключение

1. Ванкомицин, линезолид и амикацин в целом являются наиболее активными препаратами в отношении штаммов метициллинрезистентных *S. aureus*, однако и к ним начинает формироваться устойчивость.

2. Активность цефтаролина в отношении клинических изолятов MRSA не слишком высока: чувствительность сохраняют только 67,9 % исследуемых штаммов. Однако устойчивые к цефтаролину штаммы имели невысокие уровни минимальной подавляющей концентрации.

3. К цефокситину из группы цефалоспоринов были устойчивы все штаммы *S. aureus*, что позволяет их отнести к MRSA. Полученные результаты также можно интерпретировать и для

других антибиотиков из группы цефалоспоринов (кроме цефтаролина), которые используются для терапии различных стафилококковых инфекций. Штаммы *S. aureus*, резистентные к цефокситину, также можно расценивать и как устойчивые ко всем пенициллинам.

4. Активность таких антибиотиков, как тигециклин и рифампицин, удерживается на относительно среднем уровне (69,8 и 52,8 % чувствительных штаммов стафилококков соответственно), а к ципрофлоксацину уровень чувствительности исследуемых штаммов MRSA лишь 3,8 %.

5. Чувствительность штаммов MRSA к исследуемым лечебно-профилактическим препаратам бактериофагов «Бактериофаг стафилококковый» (Российская Федерация), бактериофаг стафилококковый «Фагестаф» (Грузия) либо отсутствовала, либо проявлялась на очень низком уровне. Только препараты бактериофагов «Секстафаг» (Российская Федерация) и «Пиобактериофаг Фагио» (Грузия) проявили свою фаголитическую активность в отношении 35,8 и 18,9 % штаммов метициллинрезистентных *S. aureus* соответственно.

Таким образом, только с учетом предварительного поэтапного определения фагочувствительности возбудителя фаговые препараты можно рассматривать как вполне возможную альтернативу антибиотикам для терапии гнойно-воспалительных заболеваний, вызванных MRSA. Исследование распространения штаммов метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus* и мониторинг их антибиотикорезистентности необходимы не только на глобальном, мировом, но и на региональном уровне, чтобы разработать основную стратегию рациональной антибиотикотерапии гнойно-септических стафилококковых инфекционных заболеваний, адаптированную к локальным условиям.

Список литературы / References

1. Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гущина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017;62(7-8):69-79.

Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current problems of infections caused by MRSA and ways to address them. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2017;62(7-8):69-79. (In Russ.).

2. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Попенко Л.Н., Черненькая Т.В., Науменко З.С., Ворошилова Т.М. и др. Антибиотикорезистентность метициллинрезистентных *Staphylococcus aureus*, циркулирующих в Российской Федерации. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015;60(1-2):3-9.

Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Popenko LN, Chernenkaya TV, Naumenko ZS, Voroshilova TM, et al. Antibiotic Resistance of MRSA in the Russian Federation. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015;60(1-2):3-9. (In Russ.).

3. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel G, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-

associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2013; 34(1):1-14.

DOI: <https://doi.org/10.1086/668770>

4. Тонко О.В., Коломиец Н.Д., Ханенко О.Н., Кицаева О.Ф., Левшина Н.Н. и др. Характеристика мультирезистентности изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных в организациях здравоохранения г. Минска. / Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»; редкол. Л.П. Титов [и др.]. Минск; 2016; Вып. 9: 94-99.

Tonko OV, Kolomiets ND, Hanenko ON, Kitsaeva OF, Levshina NN, et al. Characteristic multiresistant isolates *Staphylococcus aureus*, isolated in health organization Minsk. / Modern problems of human infectious pathology: collection. scientific tr. / State Institution «Republican Scientific and Practical Center of

- Epidemiology and Microbiology»; redol. L.P. Titov [and others]. Minsk; 2016; Vol. 9:94–99. (In Russ.).
5. Dukic VM, Lauderdale DS, Wilder J, et al. Epidemics of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(1):e52722. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052722>
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. DOI: <https://doi.org/10.2900/23549>
7. Гординская Н.А., Беляева Е.В., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Проблема антибиотикорезистентности стафилококков в педиатрических стационарах. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(4):272-275. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
- Gordinskaya NA, Belyaeva EV, Borisкина EV, Kryazhev DV. Antimicrobial resistance of staphylococci in pediatric hospitals. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2020;22(4):272-275. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.272-275>
8. Melo-Cristino J, Resina C, Manuel V, Lito L, Ramirez M. First case of infection with vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet*. 2013;382(9888):205. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61219-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61219-2)
9. Ортенберг Э.А. Цефтаролин: накануне использования в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2013;15(3):212-218.
- Ortenberg EA. Ceftaroline: on the eve of use in Russia. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2013;15(3):212-218. (In Russ.).
10. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52(9):1156-1163. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir147>
11. Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы. *Клиническая практика*. 2010;1(4):48-54. DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
- Akimkin VG, Darbeeva OS, Kolkov VF. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects // *Journal of Clinical Practice*. 2010;1(4):48-54. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17816/clinpract1448-54>
12. ISO 20776-1:2019, Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices — Part 1: Broth microdilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases, IDT. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://files.stroyinf.ru/Data/791/79135>
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Clinical Breakpoint Tables v.13.0; valid from 2023-01-01. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://www.eucast.org/>
14. Тапальский Д.В., Козлова А.И. Чувствительность к препаратам бактериофагов клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* с различными уровнями антибиотикорезистентности. *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(1):56-62. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
- Tapalsky DV, Kozlova AI. Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates with various levels of antibiotic resistance to bacteriophage preparations. *Health and Ecology Issues*. 2018;(1):56-62. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-9>
15. Попов Д.А. Нерешенные вопросы антибиотикотерапии инфекций, вызванных золотистыми стафилококками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;22(3):189-195. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
- Popov D.A. Unresolved issues of antibiotic therapy of infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020; 22(3):189-195. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.3.189-195>
16. Гостев В.В., Пунченко О.Е., Сидоренко С.В. Современные представления об устойчивости *Staphylococcus aureus* к бета-лактамам антибиотикам. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;23(4):375-387. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
- Gostev V.V., Puchenko O.E., Sidorenko S.V. The current view on betalactam resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(4):375-387. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.4.375-387>
17. Zhang H., Xu Y., Jia P., Zhu Y., Zhang G., Zhang J., et al. Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime-avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012-2016). *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):166. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-02000829-z>

Информация об авторах / Information the author

Лагун Людмила Васильевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: llagun@mail.ru

Кульвинский Евгений Александрович, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: ekulvinsky@yandex.by

Кульвинская Наталья Анатольевна, студент лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: nat_kashina@mail.ru

Ludmila V. Lagun, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7384-3461>

e-mail: llagun@mail.ru

Yauheni A. Kulvinsky, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4920-435X>

e-mail: ekulvinsky@yandex.by

Natalia A. Kulvinskaya, Student of the Faculty of General Medicine, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5994-3799>

e-mail: nat_kashina@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Лагун Людмила Васильевна

e-mail: llagun@mail.ru

Ludmila V. Lagun

e-mail: llagun@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 19.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 01.02.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024

УДК 614.876.1:616-006(476.1)“2023/2030”

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-13>



Динамика заболеваемости и смертности от рака в Гомельской области: статистический анализ и прогноз с использованием модели ARIMA до 2030 г.

В. С. Волчек, Т. М. Шаршакова, Д. М. Лось

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести анализ временных рядов динамики показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака и рака шейки матки в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и смоделировать вероятный прогноз данных показателей до 2030 г.

Материалы и методы. Анализировались данные заболеваемости и смертности от указанных видов рака с использованием статистических методов, включая ARIMA-моделирование. Использовались данные о возрасте пациентов при выявлении заболевания, стадии впервые выявленного заболевания, процентах выявления рака на разных стадиях, проценте смертности и ее динамике после постановки диагноза.

Результаты. На основании анализа данных с использованием модели ARIMA разработана модель прогноза заболеваемости раком в ближайшем будущем. По прогнозу следует ожидать, что произойдет увеличение заболеваемости раком молочной железы, предстательной железы, шейки матки и колоректальным раком до 2030 г., снижение возраста пациентов при впервые выявляемом заболевании, изменение структуры выявления на различных стадиях и увеличение процента выявления заболеваний при профилактических осмотрах. Прогнозируется увеличение смертности от данных видов рака, с некоторыми изменениями в среднем возрасте пациентов показателей смерти и стадийной динамике.

Заключение. Прогнозирование показателей заболеваемости и смертности от рака подчеркивает необходимость более активного скрининга и ранней диагностики злокачественных новообразований. Это может способствовать улучшению выявления заболевания на более ранних стадиях и повысить эффективность лечения, снизив общую смертность от рака.

Ключевые слова: прогнозирование, заболеваемость, смертность, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак шейки матки, ARIMA-анализ

Вклад авторов: Волчек В.С.: концепция и дизайн исследования, сбор материала и создание базы данных, статистическая обработка данных, обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи; Шаршакова Т.М., Лось Д.М.: 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: Волчек ВС, Шаршакова ТМ, Лось ДМ. Динамика заболеваемости и смертности от рака в Гомельской области: статистический анализ и прогноз с использованием модели ARIMA до 2030 года. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):102–115. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-13>

Dynamics of morbidity and mortality from cancer in Gomel region: statistical analysis and forecast using ARIMA model up to 2030

Vladislav S. Volchek, Tamara M. Sharshakova, Dmitry M. Los'

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyze the time series of morbidity and mortality from breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer and cervical cancer in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and to make a prediction up to 2030.

Materials and methods. We analyzed morbidity and mortality data from these cancers using statistical methods, including ARIMA modeling. Data on age at diagnosis, stage of disease, percentages of cancer detected at different stages, percentages of mortality and its dynamics after diagnosis were used.

© В. С. Волчек, Т. М. Шаршакова, Д. М. Лось, 2024

Results. On the basis of data analysis using ARIMA model, a model for predicting the incidence of cancer in the near future was developed. According to the forecast, it should be expected that there will be an increase in the incidence of breast, prostate, cervical and colorectal cancer until 2030, a decrease in the age of patients at first detection, a change in the pattern of detection at different stages and an increase in the percentage of disease detection in preventive examinations. Mortality from these types of cancer is projected to increase, with some changes in the average age of patients of death indicators and stage dynamics.

Conclusion. Predicting cancer incidence and mortality rates emphasizes the need for increased screening and early diagnosis of malignant neoplasms. This can improve earlier detection of the disease and increase the effectiveness of treatment, reducing overall cancer mortality.

Keywords: *prognosis, morbidity, mortality, breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer, cervical cancer, ARIMA analysis*

Authors' contributions: Volchek V.S.: conception and design of the study, collection of material and creation of the database, statistical processing of data, review of publications on the topic of the article, editing of the article; Sharshakova T.M., Los' D.M.: discussion of the data, verification of critical content, approval of the manuscript for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Volchek VS, Sharshakova TM, Los' DM. Dynamics of morbidity and mortality from cancer in Gomel region: statistical analysis and forecast using ARIMA model up to 2030. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):102–115. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-13>

Введение

Злокачественные новообразования являются одной из основных причин смертности населения в мире, в том числе в Беларуси [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 г. в мире было зарегистрировано более 19 млн новых случаев рака и почти 10 млн смертей от данного заболевания [2]. В Республике Беларусь, по данным Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова», в 2019 г. было зарегистрировано более 43 тыс. новых случаев рака и более 19 тыс. смертей от этого заболевания [1]. Таким образом, рак является серьезной проблемой для общественного здоровья, что требует особого внимания к этой проблеме со стороны медицинских работников и исследователей [3].

Одним из способов изучения эпидемиологии рака является анализ временных рядов показателей заболеваемости и смертности [4]. Временной ряд — это последовательность значений, измеренных в определенные моменты времени. Анализ временных рядов позволяет выявить закономерности и зависимости в данных, такие как сезонность, цикличность, тренд, случайные факторы и т. д. На основе этих закономерностей можно построить математическую модель, которая описывает изменение временного ряда и позволяет прогнозировать его будущие значения [5].

Один из наиболее распространенных и эффективных методов анализа и прогнозирования временных рядов — это метод ARIMA (autoregressive integrated moving average), который позволяет построить модель временного

ряда на основе его автокорреляционной структуры, т. е. зависимости между текущими и предыдущими значениями [6].

Более точный прогноз обеспечивается анализом данных в достаточно большом промежутке времени, который позволяет учесть динамику заболеваемости и смертности от различных видов рака, а также влияние различных факторов, таких как экологическая обстановка, социально-экономические условия, уровень медицинской помощи и профилактики [7, 8, 9]. Период анализа данных с 1982 по 2022 г. был выбран с учетом того, что в эти годы была обеспечена наиболее полная и достоверная регистрация случаев выявления рака и смерти от него. Это стало возможным благодаря тому, что с 1973 г. на территории Республики Беларусь была внедрена автоматизированная система обработки данных о заболеваемости и смертности населения от злокачественных новообразований [10].

Цель исследования

Провести анализ временных рядов динамики показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы, рака предстательной железы, колоректального рака и рака шейки матки в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и смоделировать вероятный прогноз данных показателей до 2030 г.

Материалы и методы

Статистические данные о заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. были взяты из баз данных белорусско-

го канцер-регистра (БКР). Данные были представлены в виде абсолютных значений и коэффициентов заболеваемости и смертности на 100 тыс. населения с учетом пола, возрастных групп и локализаций опухолей (рак молочной железы (РМЖ), рак предстательной железы (РПЖ), колоректальный рак (КРР) и рак шейки матки (РШМ)) и агрегированы по годам.

Для построения прогноза, основой которого являлись данные о заболеваемости и смертности населения от рака различных локализаций, были использованы такие методы статистической обработки и корректировки данных, как сглаживание и интерполяция данных. Для устранения возможных искажений и неоднородности, связанных с различием в диагностических критериях постановки диагноза, методах регистрации пациентов онкологического профиля и других факторах, влияющих на качество данных за разные периоды времени, применялись методы стандартизации и адаптации.

Для каждого временного ряда были вычислены основные статистические характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, минимальное значение, максимальное значение, коэффициент вариации, коэффициент асимметрии, коэффициент эксцесса. Также были проведены тесты на стационарность временных рядов, такие как тест Дики – Фуллера и тест Квандта – Андруса.

Для подбора оптимальных параметров модели ARIMA были использованы следующие критерии: критерий Акаике (AIC), критерий Шварца (BIC) и критерий Ханнана – Квинна (HQ). Эти критерии позволяют оценивать достоверность прогностической модели на основе объема исследуемых данных. Чем меньше значение критерия, тем лучше модель.

Для проверки адекватности модели ARIMA были использованы следующие методы: анализ остатков модели, тест Льюнга – Бокса на независимость остатков, тест Харви – Коллиера на линейность модели, тест Рамсея на спецификацию модели. Адекватность модели ARIMA означает, что она адекватно описывает структуру данных и не имеет систематических ошибок.

Для построения прогноза были использованы методы точечного и интервального прогнозирования. Точечный прогноз — это одно значение, которое ожидается в будущем. Интервальный прогноз — это диапазон значений, в котором с заданной вероятностью может находиться будущее значение показателя. Для оценки точности прогноза были использованы следующие метрики: средняя абсолютная ошибка (MAE), средняя квадратическая ошибка (MSE), средняя абсолютная процентная ошибка (MAPE). Чем меньше значение метрики, тем точнее прогноз.

Адекватность модели ARIMA для показателей заболеваемости и смертности от РМЖ, РПЖ, КРР и РШМ была подтверждена тестами Льюнга – Бокса, Харви – Коллиера и Рамсея, во всех прогнозах использованы данные с минимальными значениями MAE, MSE и MAPE.

Результаты и обсуждение

Статистический анализ динамики заболеваемости и смертности от РМЖ и прогноз до 2030 г.

С помощью метода ARIMA проведен анализ временных рядов заболеваемости РМЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г., смоделирован вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 1).

Таблица 1. Результаты анализа временных рядов заболеваемости РМЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 1. Results of time series analysis of breast cancer incidence in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and prediction up to 2030

Показатели	Заболеваемость РМЖ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов при выявлении РМЖ	Распределение процента выявления РМЖ в зависимости от стадии заболевания				Процент выявления РМЖ при профосмотрах
			I	II	III	IV	
Min	15,1	52,1	10,2	43	8,7	1,5	4,5
Max	109,15	61,5	36,5	65	35,2	15,2	96,4
Среднее значение	58,6±22,5	57,9±2,4	20,4±6,7	51,3±5,8	19±6	6,4±3	54,6±29,1
Коэффициент вариации, %	38,4	4,1	32,8	11,3	31,6	46,9	63,8
Коэффициент асимметрии	-0,1	-0,1	0,5	-0,3	0,7	0,9	0,3

Окончание таблицы 1.

End of Table 1

Показатели	Заболеваемость РМЖ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов при выявлении РМЖ	Распределение процента выявления РМЖ в зависимости от стадии заболевания				Процент выявления РМЖ при профосмотрах
			I	II	III	IV	
Коэффициент эксцесса	-0,9	-0,8	-0,6	-0,8	-0,4	-0,2	-1,4
Модель ARIMA	(0, 2, 1)	(1, 0, 0)	(1, 0, 1)	(1, 0, 0)	(1, 1, 1)	(2, 1, 2)	(1, 1, 0)
MA (1)	-0,84	—	-0,9	—	-0,94	-1	—
MA (2)	—	—	—	—	—	0	—
AR (1)	—	0,97	0,97	0,99	0,07	0,15	0,98
AR (2)	—	—	—	—	—	0,13	—
Константа	0,02	0,02	0,01	-0,01	0	0	0,01
AIC	6,23	-6,13	-4,76	-5,77	-3,32	-4,04	-3,22
BIC	6,46	-5,9	-4,53	-5,6	-3,09	-3,67	-3,05
HQ	6,32	-6,05	-4,66	-5,7	-3,23	-3,91	-3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	111,8–140,9	61–62	36,9–44,8	48,9–42,7	10,5–9,4	4,3–5	96–100
Точечный прогноз на 2030 г.	140,9	62	44,8	42,7	9,4	5	100
95 % доверительный интервал	115,4–166,4	59–65	34,2–55,4	40,1–45,3	6,7–12,1	1,2–11,2	99–100

Показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. населения варьирует от 15,1 до 109,15 со средним значением 58,6 и высокой вариабельностью (38,4 %). Прогноз на 2030 г. составляет 140,9 на 100 тыс. населения с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ) от 115,4 до 166,4.

Средний возраст выявления РМЖ у пациентов составляет 57,9 года с низкой вариабельностью (4,1 %). Прогноз на 2030 г. составляет 62 года (95 % ДИ: 59–65).

Большинство случаев РМЖ выявляются на II стадии (51,3 %), затем на I (20,4 %) и III (19 %) стадиях. На IV стадии выявляется только 6,4 % случаев. Процент выявления РМЖ на I и II стадиях имеет среднюю вариабельность (32,8 и 11,3 % соответственно), а на III и IV стадиях — высокую вариабельность (31,6 и 46,9 % соответственно). Прогноз на 2030 г. показывает, что процент выявления РМЖ на I стадии увеличится до 44,8 %, а на II, III и IV стадиях уменьшится до 42,7, 9,4 и 5 % соответственно. Процент выявления РМЖ при профосмотрах составляет в среднем 54,6 % с очень высокой вариабельностью (63,8 %). Прогноз на 2030 г. составляет 100 % (95 % ДИ: 99–100).

С помощью метода ARIMA проведен анализа временных рядов смертности от РМЖ в Гомель-

ской области за период с 1982 по 2022 г., смоделирован вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 2).

Средняя смертность от РМЖ составила 19,5 случаев на 100 тыс. населения. Коэффициент вариации смертности составил 50,3 %, что свидетельствует о высокой изменчивости показателя. Распределение смертности было близко к нормальному, с небольшой отрицательной асимметрией (-0,1) и умеренным эксцессом (-1,4). Прогнозируемый диапазон смертности на 2023–2030 гг. составляет 26–30 случаев на 100 тыс. населения, с точечным прогнозом на 2030 г., равным 30 случаям (95 % ДИ: 25–35).

Средний возраст пациентов, умерших от РМЖ, составил 62,9 года. Коэффициент вариации возраста, при котором наступила смерть, составил 7,6 %, что свидетельствует о низкой изменчивости показателя. Распределение возраста, при котором наступила смерть, было близко к нормальному, с небольшой отрицательной асимметрией (-0,3) и умеренным эксцессом (-0,6). Прогнозируемый диапазон возраста пациентов, смерть которых от РМЖ наступит в 2023–2030 гг., составляет 64–63 года, с точечным прогнозом на 2030 г. равным 63 годам (95 % ДИ: 60–66).

Таблица 2. Результаты анализа временных рядов смертности от РМЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 2. Results of time series analysis of mortality from breast cancer in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and prediction up to 2030

Показатели	Смертность от РМЖ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов, умерших от РМЖ	Распределение процента смерти от РМЖ в зависимости от стадии заболевания				Процент пациентов с РМЖ, умерших в течение года после постановки диагноза
			I	II	III	IV	
Min	0,11	45	5,2	34,9	21,3	5,9	3,7
Max	28,93	67,2	15,6	66,7	40,5	33,3	18,5
Среднее значение	19,5±9,8	62,9±4,8	6,4±4,1	45,5±8,8	29±5,9	16±6	8,3±4,6
Коэффициент вариации, %	50,3	7,6	64,1	19,3	20,3	37,5	55,4
Коэффициент асимметрии	-0,1	-0,3	0,8	-0,1	-0,1	-0,2	0,6
Коэффициент эксцесса	-1,4	-0,6	-0,4	-1,2	-1,3	-1,1	-0,3
Модель ARIMA	(1, 1, 1)	(0, 1, 1)	(0, 1, 1)	(0, 2, 2)	(0, 2, 2)	(1, 1, 1)	(0, 1, 1)
MA (1)	-0,96	-0,95	-0,92	-0,81	-0,77	-0,96	-0,91
MA (2)	—	—	—	-0,19	-0,23	—	—
AR (1)	0,97	—	—	—	—	0,95	—
AR (2)	—	—	—	—	—	—	—
Константа	0	-0,01	0,01	0,01	-0,01	0	-0,01
AIC	-3,22	-5,22	-4,22	-3,22	-3,22	-3,22	-4,22
BIC	-3,05	-5,05	-4,05	-3,05	-3,05	-3,05	-4,05
HQ	-3,15	-5,15	-4,15	-3,15	-3,15	-3,15	-4,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	26–30	64–63	15–18	43–38	27–22	16–18	5–4
Точечный прогноз на 2030 г.	30	63	18	38	22	18	4
95 % доверительный интервал	25–35	60–66	13–23	32–44	18–26	14–22	2–6

Средний процент смерти от РМЖ в зависимости от стадии заболевания составил 6,4 % для I стадии, 45,5 % — для II стадии, 29 % — для III стадии и 16 % — для IV стадии. Коэффициенты вариации процента смерти в зависимости от стадии заболевания составили: 64,1 % для I стадии, 19,3 % для II стадии, 20,3 % для III стадии и 37,5 % для IV стадии. Распределение процента смерти в зависимости от стадии заболевания было близко к нормальному для II и III стадий, с небольшой отрицательной асимметрией (-0,1) и умеренным эксцессом (-1,2 и -1,3 соответственно). Для I и IV стадий распределение было скошено вправо, с положительной асимметрией (0,8 и 0,6 соответственно) и плоским эксцессом (-0,4 и -0,3

соответственно). Прогнозируемые диапазоны процента смерти от РМЖ в зависимости от стадии заболевания на 2023–2030 гг. составляют: 15–18 % для I стадии, 43–38 % для II стадии, 27–22 % для III стадии и 16–18 % для IV стадии. Точечные прогнозы на 2030 г. равны: 18 % для I стадии, 38 % для II стадии, 22 % для III стадии и 18 % для IV стадии; 95 % ДИ составляют: 13–23 % для I стадии, 32–44 % для II стадии, 18–26 % для III стадии и 14–22 % для IV стадии.

Средний процент пациентов с РМЖ, умерших в течение года после постановки диагноза, составил 8,3 %. Коэффициент вариации процента составил 55,4 %, что свидетельствует о высокой изменчивости показателя. Распре-

деление процента было скошено вправо, с положительной асимметрией (0,6) и плоским эксцессом (–0,3). Прогнозируемый диапазон процента на 2023–2030 гг. составляет 5–4 %, с точечным прогнозом на 2030 г., равным 4 % (95 % ДИ: 2–6).

Статистический анализ динамики заболеваемости и смертности от РПЖ и прогноз до 2030 г.

Анализ временных рядов заболеваемости РПЖ с 1982 по 2022 г. методом ARIMA позволил смоделировать вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 3).

Таблица 3. Результаты анализа временных рядов заболеваемости РПЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 3. Results of time series analysis of the incidence of prostate cancer in Gomel region for (the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and probable prediction up to 2030

Показатели	Заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов при выявлении РПЖ	Распределение процента выявления РПЖ в зависимости от стадии заболевания				Процент выявления РПЖ при профосмотрах
			I	II	III	IV	
Min	1,19	64,6	1,5	7,9	17,6	8,7	1,5
Max	144,43	72	43,4	66,7	54,5	49,5	100
Среднее значение	38,4±29,1	69,3±1,8	11,9±10,2	28,8±11,2	38,8±12,2	16,8±9,9	37,3±30,1
Коэффициент вариации, %	75,8	2,6	85,7	38,9	31,4	58,9	80,7
Коэффициент асимметрии	1,2	–0,6	1,3	0,3	–0,3	0,4	0,5
Коэффициент эксцесса	0,8	0,1	1,1	–0,8	–0,9	–0,8	–1,2
Модель ARIMA	(1, 1, 0)	(1, 0, 1)	(2, 1, 2)	(1, 0, 0)	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)	(1, 1, 0)
MA (1)	—	–0,9	–1	—	–0,94	–0,96	—
MA (2)	—	—	0	—	—	—	—
AR (1)	0,98	0,97	–0,15	0,99	–0,07	–0,95	0,98
AR (2)	—	—	–0,13	—	—	—	—
Константа	0,01	0,02	–0,01	–0,01	–0,01	–0,01	0,01
AIC	–3,22	–4,76	–4,04	–5,77	–3,32	–3,22	–3,22
BIC	–3,05	–4,53	–3,67	–5,6	–3,09	–3,05	–3,05
HQ	–3,15	–4,66	–3,91	–5,7	–3,23	–3,15	–3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	145–175	67–68	43–46	24–20	60–64	9–8	86–100
Точечный прогноз на 2030 г.	175	68	46	20	64	8	100
95 % доверительный интервал	150–200	66–70	41–51	22–18	58–70	7–9	99–100

Заболеваемость РПЖ на 100 тыс. населения варьирует от 1,19 до 144,43. Среднее значение заболеваемости составляет 38,4. Заболеваемость имеет высокую асимметрию и положительный эксцесс. Прогноз на 2023–2030 гг. показывает рост заболеваемости до 175 на 100 тыс. населения. Средний возраст пациентов, у которых впервые выявлен РПЖ, составляет 69,3 года, показатель имеет низкую вариацию и отрицательную асимметрию. Прогноз на

2023–2030 гг. показывает небольшое уменьшение среднего возраста пациента, с впервые выявленным РПЖ — до 68 лет.

Большинство случаев РПЖ выявляются на III стадии (38,8 %). На I стадии выявляется 11,9 % случаев, на II стадии — 28,8 %, на IV стадии — 16,8 %. Прогноз на 2023–2030 гг. показывает уменьшение процента выявления на II и IV стадиях и увеличение на I и III стадиях. Процент выявления РПЖ при профосмотрах

составляет 54,6 %. Процент имеет высокую вариацию и положительную асимметрию. Прогноз на 2023–2030 г. показывает резкое увеличение процента – до 100 %.

С помощью метода ARIMA проведен анализ временных рядов смертности от РПЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г., смоделирован вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 4).

Таблица 4. Результаты анализа временных рядов смертности от РПЖ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 4. Results of ARIMA time series analysis of mortality from prostate cancer in Gomel region for the period from 1982 to 2022 and probable prediction up to 2030

Показатели	Смертность от РПЖ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов, умерших от РПЖ	Распределение процента смерти от РПЖ в зависимости от стадии заболевания				Процент пациентов с РПЖ, умерших в течение года после постановки диагноза
			I	II	III	IV	
Min	0,13	58	0,7	7,8	16,8	4,7	4,4
Max	26,5	74,2	6,7	39,5	64	100	34,9
Среднее значение	14,5±8,6	63,2±24	2,5±2	15,8±10	35,4±18,7	30,3±18,6	14,4±9,1
Коэффициент вариации, %	59,1	37,9	76,8	63,5	52,8	61,6	63
Коэффициент асимметрии	0,6	–0,2	1,1	–0,1	–0,1	–0,2	0,6
Коэффициент эксцесса	0,4	–0,7	–0,8	–1,2	–1,3	–1,1	–0,3
Модель ARIMA	(0, 1, 1)	(1, 0, 1)	(1, 1, 1)	(2, 1, 2)	(2, 2, 2)	(2, 2, 2)	(1, 1, 1)
MA (1)	–0,95	–0,9	–0,96	–1	–1	–1	–0,96
MA (2)	—	—	—	0	–0,23	–0,19	—
AR (1)	—	0,97	–0,95	–0,15	–0,81	–0,77	–0,95
AR (2)	—	—	—	–0,13	–0,19	–0,23	—
Константа	–0,01	0,02	–0,01	–0,01	–0,01	–0,01	–0,01
AIC	–5,22	–4,76	–3,22	–4,04	–3,22	–3,22	–3,22
BIC	–5,05	–4,53	–3,05	–3,67	–2,85	–2,85	–3,05
HQ	–5,15	–4,66	–3,15	–3,91	–3,09	–3,09	–3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	26–30	73–74	4–5	14–16	48–52	30–28	8–10
Точечный прогноз на 2030 г.	30	74	5	16	52	28	10
95 % доверительный интервал	25–35	72–76	3–7	12–20	46–58	32–24	7–13

Средняя смертность от РПЖ на 100 тыс. населения составляет 14,5, с большим разбросом значений (59,1 %). Прогноз на 2030 г. показывает рост смертности до 30 (95 % ДИ: 25–35). Средний возраст пациентов, умерших от РПЖ, составляет 63,2 года, с умеренным разбросом значений (37,9 %). Прогноз на 2030 г. показывает увеличение среднего возраста умерших пациентов до 74 лет (95 % ДИ: 72–76).

Большинство смертей от РПЖ приходится на III и IV стадии заболевания (35,4 и 30,3 % соответственно). Прогноз на 2030 г. показывает снижение доли смертей на IV стадии (28 %) и уве-

личение доли смертей на I и III стадиях (5 и 52 % соответственно).

Процент пациентов с РПЖ, умерших в течение года после постановки диагноза, составляет 14,4, с большим разбросом значений (63 %). Прогноз на 2030 г. показывает снижение этого показателя до 10 (95 % ДИ: 7–13).

Статистический анализ динамики заболеваемости и смертности от КРР и прогноз до 2030 г.

Анализ заболеваемости КРР в Гомельской области с 1982 по 2022 г., с последующим применением метода ARIMA, позволил смоделировать вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 5).

Таблица 5. Результаты анализа временных рядов заболеваемости КРР в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 5. Results of time series analysis of CRC incidence in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and probable prediction up to 2030

Показатели	Заболеваемость КРР на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов при выявлении КРР	Распределение процента выявления КРР в зависимости от стадии заболевания				Процент выявления КРР при профосмотрах
			I	II	III	IV	
Min	2,88	54,4	2,2	25,5	15	1,8	1
Max	65,13	68,1	19,6	56,4	40,3	38,7	58,7
Среднее значение	34,9±14,1	64,5±2,9	7,8±4	41±6,9	24±5,2	22±7,6	18±15,8
Коэффициент вариации, %	40,4	4,5	51,3	16,8	21,7	34,5	86,7
Коэффициент асимметрии	0,3	-0,2	0,8	-0,1	-0,1	-0,1	-0,2
Коэффициент эксцесса	-0,8	-0,7	-0,3	-1	-1	-1	-1,3
Модель ARIMA	(1, 1, 0)	(1, 0, 1)	(2, 1, 2)	(1, 0, 0)	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)	(1, 1, 0)
MA (1)	—	-0,9	-1	—	-0,94	-0,96	—
MA (2)	—	—	0	—	—	—	—
AR (1)	0,98	0,97	-0,15	0,99	-0,07	-0,95	0,98
AR (2)	—	—	-0,13	—	—	—	—
Константа	0,01	0,02	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,01
AIC	-3,22	-4,76	-4,04	-5,77	-3,32	-3,22	-3,22
BIC	-3,05	-4,53	-3,67	-5,6	-3,09	-3,05	-3,05
HQ	-3,15	-4,66	-3,91	-5,7	-3,23	-3,15	-3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	65–75	68–69	13–15	48–50	19–21	16–18	59–61
Точечный прогноз на 2030 г.	75	69	15	50	21	18	61
95 % доверительный интервал	60–80	67–71	11–19	46–54	17–25	14–22	57–63

Средняя заболеваемость КРР на 100 тыс. населения составляет 34,9±14,1. Этот показатель имеет высокий коэффициент вариации (40,4 %) и небольшую положительную асимметрию (0,3). Прогноз на 2023–2030 гг. показывает рост заболеваемости до 65–75 на 100 тыс. населения. Средний возраст выявления КРР составляет 64,5±2,9 года. Этот показатель имеет низкий коэффициент вариации (4,5 %) и небольшую отрицательную асимметрию (-0,2). Прогноз на 2023–2030 гг. показывает незначительное повышение среднего возраста — до 68–69 лет.

Большинство случаев КРР выявляются на II стадии (41±6,9 %), затем на III стадии (24±5,2 %) и IV стадии (22±7,6 %). На I стадии выявляется только 7,8±4 % случаев. Прогноз на

2023–2030 гг. показывает увеличение доли случаев на I стадии до 13–15 % и на IV стадии — до 59–61 %, а также снижение доли случаев на II стадии до 48–50 % и на III стадии — до 19–21 %. Процент выявления КРР при профосмотрах, составляет 18±15,8 %. Этот показатель имеет очень высокий коэффициент вариации (86,7 %) и небольшую отрицательную асимметрию (-0,2). Прогноз на 2023–2030 гг. показывает резкое повышение этого показателя — до 59–61 %.

В таблице 6 на основе анализа временных рядов с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA представлен вероятный прогноз до 2030 г. показателей смертности от КРР в Гомельской области.

Таблица 6. Результаты анализа временных рядов смертности от КРР в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 6. Results of time series analysis of mortality from CRC in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and probable prediction up to 2030

Показатели	Смертность от КРР на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов, умерших от КРР	Распределение процента смерти от КРР в зависимости от стадии заболевания				Процент пациентов с КРР, умерших в течение года после постановки диагноза
			I	II	III	IV	
Min	13,3	66,1	1,2	24,5	19	26,1	15,8
Max	28,67	75	5,4	42,5	31,6	40,3	44,5
Среднее значение	17,6±7,3	68,6±2,9	2±1,2	33±4,6	25±3,2	32±3,9	30±8,9
Коэффициент вариации, %	41,4	4,2	60	13,9	12,8	12,2	29,7
Коэффициент асимметрии	-0,2	-0,3	0,8	-0,1	-0,1	-0,1	0
Коэффициент эксцесса	-1,3	-0,6	-0,4	-1	-1	-1	-1
Модель ARIMA	(0, 1, 1)	(1, 0, 1)	(1, 1, 1)	(2, 1, 2)	(2, 2, 2)	(2, 2, 2)	(1, 1, 1)
MA (1)	-0,95	-0,9	-0,96	-1	-1	-1	-0,96
MA (2)	—	—	—	-0,23	-0,23	-0,19	—
AR (1)	—	0,97	-0,95	-0,15	-0,81	-0,77	-0,95
AR (2)	—	—	—	-0,13	-0,19	-0,23	—
Константа	-0,01	0,02	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01
AIC	-5,22	-4,76	-3,22	-4,04	-3,22	-3,22	-3,22
BIC	-5,05	-4,53	-3,05	-3,67	-2,85	-2,85	-3,05
HQ	-5,15	-4,66	-3,15	-3,91	-3,09	-3,09	-3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	28–30	71–72	4–5	36–38	24–26	32–34	27–29
Точечный прогноз на 2030 г.	30	72	5	38	26	34	29
95 % доверительный интервал	25–35	70–74	3–7	34–42	22–30	30–38	25–33

Смертность от КРР на 100 тыс. населения варьирует от 13,3 до 28,67, со средним значением 17,6±7,3. Распределение смертности от КРР имеет небольшую отрицательную асимметрию и низкий эксцесс, что указывает на близость к нормальному распределению. Прогноз на 2030 г. показывает, что смертность от КРР может достигнуть 30 на 100 тыс. населения (95% ДИ: 25–35).

Средний возраст пациентов, умерших от КРР, составляет 68,6±2,9 года, распределение среднего возраста пациентов, умерших от КРР, также имеет небольшую отрицательную асимметрию и низкий эксцесс, что свидетельствует о нормальности распределения. Прогноз на 2030 г. показывает, что средний возраст пациентов,

умерших от КРР, может возрасти до 72 лет (95 % ДИ: 70–74).

Процент смерти от КРР в зависимости от стадии заболевания имеет следующие средние значения: 2±1,2 для I стадии, 33±4,6 для II стадии, 25±3,2 для III стадии и 32±3,9 для IV стадии. Распределение процента смерти от КРР для I стадии имеет высокую положительную асимметрию и низкий эксцесс, что указывает на сильную скошенность вправо. Распределение процента смерти от КРР для II, III и IV стадий имеет небольшую отрицательную асимметрию и низкий эксцесс, что свидетельствует о нормальности распределения. Прогноз на 2030 г. показывает, что процент смертности от КРР может измениться следующим образом: увеличиться до 5 % для

I стадии, до 38 % — для II стадии, уменьшиться до 26 % для III стадии и остаться примерно на том же уровне для IV стадии.

Процент пациентов с КРР, умерших в течение года после постановки диагноза, составляет $30 \pm 8,9$. Распределение этого показателя имеет нулевую асимметрию и низкий эксцесс, что указывает на нормальность распределения. Прогноз на 2030 г. показывает, что процент пациентов с КРР, умерших в течение года после

постановки диагноза, может уменьшиться до 29 (95 % ДИ 25–33).

Статистический анализ динамики заболеваемости и смертности от РШМ и прогноз до 2030 г.

С помощью метода ARIMA проведен анализ временных рядов заболеваемости РШМ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г., смоделирован вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 7).

Таблица 7. Результаты анализа временных рядов заболеваемости РШМ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и вероятный прогноз до 2030 г.

Table 7. Results of time series analysis of RSM incidence in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and probable prediction up to 2030

Показатели	Заболеваемость РШМ на 100 тыс. населения	Средний возраст пациентов при выявлении РШМ	Распределение процента выявления РШМ в зависимости от стадии заболевания				Процент выявления РШМ при профосмотрах
			I	II	III	IV	
Min	11,67	52,1	25	17,8	6,8	0,8	27,5
Max	20,82	59,7	57,4	56,9	37,6	14,2	95,1
Среднее значение	$16,9 \pm 2,4$	$53 \pm 2,4$	$40,5 \pm 7,8$	$32 \pm 8,6$	20 ± 7	$5 \pm 3,5$	$57,5 \pm 8,2$
Коэффициент вариации, %	14,2	4,5	19,3	26,9	35	70	31,6
Коэффициент асимметрии	-0,1	-0,2	0,2	-0,3	0	1	-0,1
Коэффициент эксцесса	-1,1	-0,8	-1,1	-1,2	-1	-0,5	-1,3
Модель ARIMA	(1, 1, 0)	(1, 0, 1)	(2, 1, 2)	(2, 2, 2)	(2, 2, 2)	(1, 1, 1)	(1, 1, 0)
MA (1)	—	-0,9	-1	-1	-1	-0,96	—
MA (2)	—	—	0,23	-0,23	-0,19	—	—
AR (1)	0,98	0,97	-0,15	-0,77	-0,81	-0,95	0,98
AR (2)	-	-	-0,13	-0,23	-0,19	—	—
Константа	-0,01	0,02	-0,01	-0,01	-0,01	-0,01	0,01
AIC	-3,22	-4,76	-4,04	-3,22	-3,22	-3,22	-3,22
BIC	-3,05	-4,53	-3,67	-2,85	-2,85	-3,05	-3,05
HQ	-3,15	-4,66	-3,91	-3,09	-3,09	-3,15	-3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	16–18	52–53	40–42	30–32	18–20	6–8	58–60
Точечный прогноз на 2030 г.	18	53	42	32	20	8	60
95 % доверительный интервал	14–22	51–55	38–46	28–36	16–24	4–12	56–64

Средняя заболеваемость РШМ на 100 тыс. населения составляет $16,9 \pm 2,4$. Этот показатель имеет умеренный коэффициент вариации (14,2 %) и небольшое отрицательное смещение (-0,1). Прогноз на 2023–2030 гг. показывает незначительный рост заболеваемости — до 18 на 100 тыс. населения. Средний возраст

пациентов при выявлении РШМ составляет $53 \pm 2,4$ года. Этот показатель имеет низкий коэффициент вариации (4,5 %) и небольшое отрицательное смещение (-0,2). Прогноз на 2023–2030 гг. показывает незначительное повышение среднего возраста пациентов — до 53–54 лет.

Большинство случаев РШМ выявляются на I стадии (40,5±7,8 %), затем на II стадии (32±8,6 %) и III стадии (20±7 %). На IV стадии выявляется только 5±3,5 % случаев. Прогноз на 2023–2030 г. показывает увеличение доли случаев на I стадии до 42 % и на IV стадии — до 8 %, а также снижение доли случаев на II стадии до 32 % и на III стадии — до 20 %. Процент выявления РШМ при профосмотрах составляет 57,5±18,2 %. Этот показатель имеет высокий ко-

эффициент вариации (31,6 %) и небольшое отрицательное смещение (–0,1). Прогноз на 2023–2030 г. показывает незначительное повышение этого показателя — до 60 %.

Анализ временных рядов смертности от РШМ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г., проведенный с помощью метода ARIMA, позволил смоделировать вероятный прогноз до 2030 г. (таблица 8).

Таблица 8. Результаты анализа временных рядов смертности от РШМ в Гомельской области за период с 1982 по 2022 г. с помощью метода ARIMA и прогноз до 2030 г.

Table 8. Results of time series analysis of RSM mortality in Gomel region for the period from 1982 to 2022 using ARIMA method and prediction up to 2030

Показатель	Смертность от РШМ на 100 тыс. населения	Средний возраст умерших от РШМ	Распределение процента смерти от РШМ в зависимости от стадии заболевания				Процент пациентов с РШМ, умерших в течение года после постановки диагноза
			I	II	III	IV	
Min	0,11	55,6	4,1	20	16	3	0,8
Max	16,6	71,7	66,7	58,1	51,9	28,6	27,3
Среднее значение	7,9±3,8	62±3,2	18±13,9	38±8,9	26±8,5	10±6,9	15±5,9
Коэффициент вариации, %	48,6	45,2	77	23,4	32,7	68,6	39,2
Коэффициент асимметрии	0,5	–0,4	1	–0,2	–0,1	0,5	–0,4
Коэффициент эксцесса	–0,8	–0,7	–0,5	–1	–1	–0,8	–1
Модель ARIMA	(1, 1, 0)	(1, 0, 1)	(2, 1, 2)	(2, 2, 2)	(2, 2, 2)	(1, 1, 1)	(1, 1, 1)
MA (1)	—	–0,9	–1	–1	–1	–1	–0,98
MA (2)	—	—	–0,23	–0,23	–0,19	–0,19	—
AR (1)	0,97	0,96	–0,15	–0,77	–0,81	0,96	–0,95
AR (2)	—	—	–0,13	–0,23	–0,19	–0,23	—
Константа	–0,01	0,02	–0,01	–0,01	–0,01	–0,01	–0,01
AIC	–3,21	–4,75	–4,03	–3,21	–3,21	–3,21	–3,22
BIC	–3,04	–4,52	–3,66	–2,84	–2,84	–3,04	–3,05
HQ	–3,14	–4,65	–3,9	–3,08	–3,08	–3,14	–3,15
Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг.	6–8	59–61	16–18	34–36	22–24	8–10	14–16
Точечный прогноз на 2030 г.	8	61	18	36	24	10	16
95 % доверительный интервал	4–12	57–63	14–22	32–40	20–28	6–14	12–20

Смертность от РШМ на 100 тыс. населения варьирует от 0,11 до 16,6, со средним значением 7,9±3,8. Коэффициент вариации составляет 48,6 %, что свидетельствует о высокой изменчивости показателя. Распределение смертности

имеет положительную асимметрию (0,5) и отрицательный эксцесс (–0,8), что указывает на наличие длинного правого «хвоста» и более плоскую форму, чем нормальное распределение. Прогнозируемый показатель на 2023–2030 г. составля-

ет 6–8. Точечный прогноз на 2030 г. равен 8 (95 % ДИ: 4–12).

Средний возраст умерших от РШМ варьирует от 55,6 до 71,7 года, со средним значением $62 \pm 3,2$ года. Коэффициент вариации составляет 45,2 %, что свидетельствует о средней изменчивости показателя. Распределение среднего возраста имеет отрицательную асимметрию ($-0,4$) и отрицательный эксцесс ($-0,7$), что указывает на наличие длинного левого «хвоста» и более плоскую форму, чем нормальное распределение. Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг. составляет 59–61 год. Точечный прогноз на 2030 г. равен 61 году (95 % ДИ: 57–63).

Процент умерших от РШМ в зависимости от стадии заболевания со средними значениями: $18 \pm 13,9$ % для I стадии, $38 \pm 8,9$ % для II стадии, $26 \pm 8,5$ % для III стадии и $10 \pm 6,9$ % для IV стадии. Коэффициенты вариации составляют 77, 23,4, 32,7 и 68,6 % соответственно, что свидетельствует о разной изменчивости показателей. Распределения процентов имеют разные формы и характеристики, но в целом отличаются от нормального распределения. Прогнозируемые показатели на 2023–2030 гг. составляют: 16–18 % для I стадии, 34–36 % для II стадии, 22–24 % для III стадии и 8–10 % для IV стадии. Точечные прогнозы на 2030 г. равны 18, 36, 24 и 10 % соответственно (95 % ДИ: 14–22, 32–40, 20–28 и 6–14 соответственно).

Процент пациентов с РШМ, умерших в течение года после постановки диагноза, варьирует от 0 до 27,3 %, со средним значением $15 \pm 5,9$ %. Коэффициент вариации составляет 39,2 %, что свидетельствует о средней изменчивости показателя. Распределение процента имеет отрицательную асимметрию ($-0,4$) и отрицательный эксцесс (-1), что указывает на наличие длинного левого «хвоста» и более плоскую форму, чем нормальное распределение. Прогнозируемый показатель на 2023–2030 гг. составляет 14–16 %. Точечный прогноз на 2030 г. равен 16 % (95 % ДИ: 12–20) (таблица 8).

Заключение

На основе проведенного статистического анализа заболеваемости и смертности от рака в Гомельской области и смоделированного ARIMA-прогноза можно сделать следующие выводы.

Все четыре вида рака показывают тенденцию к увеличению заболеваемости к 2030 г., при этом наибольший рост ожидается у РПЖ (до 175 случаев на 100 тыс. населения), а наименьший — у РШМ (до 18 случаев на 100 тыс. населения). Средний возраст выявления рака варьирует от 53 лет при РШМ до 69 лет — при

КРР, при этом среди пациентов с РПЖ и РШМ прогнозируется снижение этого показателя, а с РМЖ и КРР — повышение. Стадиальное распределение рака также меняется к 2030 г.: у пациентов с РМЖ, РПЖ и КРР ожидается увеличение частоты выявления заболевания на I стадии и уменьшение на II и III стадиях, а у пациентов с РШМ — наоборот. Это может быть связано с различной агрессивностью и скоростью развития опухолей, а также с особенностями клинических проявлений и симптомов. Процент выявления рака в рамках профосмотров и скрининга стремится к 100 % среди пациентов с РМЖ и РПЖ и к 60 % — с КРР и РШМ, что свидетельствует об улучшении диагностики и профилактики этих заболеваний.

Смертность от рака также вероятно будет расти к 2030 г., при этом наибольшая смертность ожидается среди пациентов с РМЖ и РПЖ (по 30 случаев на 100 тыс. населения), а наименьшая — с РШМ (8 случаев на 100 тыс. населения). Средний возраст пациентов при наступлении смерти от рака повышается при РПЖ и КРР, и снижается при РМЖ и РШМ. Количество смертей от рака в зависимости от стадии заболевания также меняется: при РМЖ, РПЖ и КРР увеличивается количество смертей на I стадии, а при РШМ — на II и III стадиях. Это может быть обусловлено различной эффективностью и доступностью лечения, а также различным прогнозом и ожидаемой продолжительностью жизни пациентов с разными видами рака. Процент пациентов с раком, умерших в течение года после постановки диагноза, уменьшается у всех видов рака, что свидетельствует об улучшении качества жизни и паллиативной помощи этим пациентам.

Прогнозирование динамики заболеваемости и смертности от рака, представленное в данном исследовании, подчеркивает важность реализации программы скрининга и ранней диагностики рака. Этот прогноз имеет огромное значение, поскольку дает основания для оценки существующей сегодня стратегии противораковой борьбы. Ожидаемое увеличение заболеваемости раком в будущем требует непрерывного совершенствования существующих сегодня программ по раннему выявлению рака на популяционном уровне. Увеличение процента обнаружения рака в ходе профилактических осмотров и скрининга может значительно снизить уровень смертности, особенно при использовании современных возможностей лечения рака на ранних стадиях.

Однако для достижения этих целей требуется не только усовершенствование методов скрининга, но и широкая общественная информированность населения, улучшение материально-технической базы организаций здравоохране-

ния области, подготовка медицинских кадров для успешной реализации скрининговых программ. Таким образом, данная прогнозная модель не только дает представление о будущих тенденциях в заболеваемости раком, но и акцентирует

внимание на необходимости и значимости ранней диагностики и регулярного скрининга для успешного контроля и снижения смертности от рака в будущем.

Список литературы / References

1. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф., Евмененко А.А., Ипатий Т.Б. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцеррегистра за 2010-2019 гг. Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; 2020. 298 с.
Okeanov AE, et al. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 2010-2019. Minsk: RNPC MPA named after N.N. Aleksandrov; 2020. 298 p. (In Russ.).
2. Всемирная организация здравоохранения. (2021). Неинфекционные заболевания. Основные факты. [Электронный ресурс]. [дата обращения 2023 ноябрь 01]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
World Health Organization. (2021). Basic facts about non-communicable diseases. [Electronic resource]. [date of access 2021 November 01]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (In Russ.).
3. Ванинов А.С. Злокачественные новообразования, как наиболее приоритетная медико-социальная проблема системы здравоохранения. *Бюллетень науки и практики*. 2019;11(5):120-130.
DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/16>
Vaninov AS. Malignant neoplasms as the most priority medical and social problem of the health care system. *Bulletin of science and practice*. 2019;11(5):120-130. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.33619/2414-2948/48/16>
4. Jakobsen E, Olsen KE, Bliddal M, Hornbak M, Persson, GF, Green A. Forecasting lung cancer incidence, mortality, and prevalence to year 2030. *BMC Cancer*. 2021;21(1):985.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08696-6>
5. Егоров Д.Б., Захаров С.Д., Егорова А.О. Современные методы анализа и прогнозирования временных рядов и их применение в медицине. *Врач и информационные технологии*. 2020;(1):21-26.
Egorov DB, Zakharov SD, Egorova AO. Modern methods of time series analysis and forecasting and their application in medicine. *Physician and information technologies*. 2020;(1):21-26. (In Russ.).
6. Макаровских Т.А., Аботалеб М.С.А. Автоматический подбор параметров модели ARIMA для прогноза количества случаев заражения и смерти от COVID-19. Вестник ЮУрГУ. Серия: *Вычислительная математика и информатика*. 2021;10(2):20-37.
DOI: <https://doi.org/10.14529/cmse210202>
Makarovskikh TA, Abotaleb MSA. Automatic selection of ARIMA model parameters for predicting the number of cases of infection and death from COVID-19. *Bulletin of SUSU. Series: Computational Mathematics and Informatics*. 2021;10(2):20-37. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.14529/cmse210202>
7. Андреев Е.М., Барчук А.А., Турсун-Заде Р.Т., Мерабишвили В.М. Демографический анализ онкологической заболеваемости и смертности на основе данных популяционных раковых регистров Северо-Запада России. *Демографическое обозрение*. 2019;6(2):84-103.
Andreev EM, Barchuk AA, Tursun-Zadeh RT, Merabishvili VM. Demographic analysis of oncologic morbidity and mortality based on data from population-based cancer registries of North-West Russia. *Demographic Review*. 2019;6(2):84-103. (In Russ.).
8. Kent P, Cancelliere C, Boyle E, et al. A conceptual framework for prognostic research. *BMC Med Res Methodol*. 2020;20: Article number 172.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-020-01050-7>
9. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. *Вопросы онкологии*. 2018;64(5):578-591.
DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
Zaridze DG, Kaprin AD, Stilidi IS. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Voprosy Onkologii*. 2018;64(5):78-591. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-578-591>
10. Моисеев П.И., Океанов А.Е., Якимович Г.В. Белорусский канцер-регистр как единый информационно-аналитический комплекс. *Поволжский онкологический вестник*. 2011;1(1):69-70.
Moiseev PI, Okeanov AE, Yakimovich GV. Belarusian cancers-registry as a unified information-analytical complex. *Volga Oncological Bulletin*. 2011;1(1):69-70. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Волчек Владислав Станиславович, аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

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

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

Vladislav S. Volchek, Postgraduate student of the Department of Public Health and Public Health Care with courses of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6027-0078>

e-mail: volvst@yandex.ru

Tamara M. Sharshakova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Public Health Care with courses 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

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

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

e-mail: dimalos@list.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Волчек Владислав Станиславович
e-mail: volvst@yandex.ru

Vladislav S. Volchek
e-mail: volvst@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 27.11.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 28.12.2023

Принята к публикации / Revised 23.02.2024



Гендерные особенности содержания кортизола, тестостерона и витамина D в крови спортсменов

Ю. И. Брель¹, Г. А. Медведева¹, Е. С. Хаустова²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной диспансер спортивной медицины, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести оценку гендерных особенностей содержания кортизола, тестостерона и витамина D в сыворотке крови у спортсменов, а также анализ взаимосвязи между уровнем витамина D и гормональным статусом спортсменов.

Материалы и методы. Обследовано 52 спортсмена (мужчин — 32, женщин — 20) в возрасте 17–23 года. Спортивная специализация — циклические (гребля на байдарках) и ациклические (гимнастика, единоборства) виды спорта, квалификация — кандидаты в мастера спорта, мастера спорта. Проводился забор венозной крови утром натощак до тренировочных нагрузок. Определение концентрации общего тестостерона, кортизола и оценка уровня витамина D путем определения его метаболита 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) в сыворотке крови выполнялось иммунохемилюминесцентным методом.

Результаты. У спортсменов мужского пола с недостаточностью витамина D показатели концентрации тестостерона в сыворотке крови и индекса анаболизма были значимо ниже ($p = 0,0093$ и $p = 0,0015$ соответственно) в сравнении с аналогичными показателями в группе спортсменов с нормальным содержанием витамина D. При проведении корреляционного анализа у спортсменов-мужчин выявлялась положительная корреляция между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) и концентрацией тестостерона ($r = 0,36$; $p < 0,05$), а также между содержанием 25(OH)D и индексом анаболизма ($r = 0,42$; $p < 0,05$). В группе женщин-спортсменок с недостаточностью витамина D выявлялась значимо более низкая концентрация тестостерона в сыворотке крови в сравнении со спортсменками с нормальным уровнем витамина D ($p = 0,0112$). Значимых взаимосвязей между уровнем витамина D и концентрацией кортизола в группах спортсменов как мужского, так и женского пола выявлено не было. Обследовано 52 спортсмена (мужчин — 32, женщин — 20) в возрасте 17–23 года. Спортивная специализация — циклические (гребля на байдарках) и ациклические (гимнастика, единоборства) виды спорта, квалификация — кандидаты в мастера спорта, мастера спорта. Проводился забор венозной крови утром натощак до тренировочных нагрузок. Определение концентрации общего тестостерона, кортизола и оценка уровня витамина D путем определения его метаболита 25(OH)D (25-гидроксивитамин D) в сыворотке крови выполнялось иммунохемилюминесцентным методом.

Заключение. Полученные данные могут свидетельствовать о наличии модулирующего влияния витамина D на уровень тестостерона у спортсменов-мужчин, что указывает на важность контроля и своевременной коррекции у них содержания витамина D в динамике тренировочного процесса.

Ключевые слова: спортсмены, кортизол, тестостерон, витамин D, циклические виды спорта, ациклические виды спорта

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: Брель ЮИ, Медведева ГА, Хаустова ЕС. Гендерные особенности содержания кортизола, тестостерона и витамина D в крови спортсменов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):116–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-14>

Gender peculiarities of cortisol, testosterone and vitamin D blood levels in athletes

Yulia I. Brel¹, Galina A. Medvedeva¹, Alena S. Khaustava²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinic of Sports Medicine, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To assess the gender characteristics of the concentration of cortisol, testosterone and vitamin D in blood serum in athletes, and to analyze the correlations between vitamin D levels and the hormonal status of athletes.

Materials and methods. 52 athletes (32 men and 20 women) were examined, their age was 17-23, their sports specialization was cyclic sports (kayaking) and acyclic sports (gymnastics, martial arts), and qualification – candidates for master of sports, masters of sports. Venous blood was taken in the morning on an empty stomach before training loads. Determination of total testosterone and cortisol concentration and assessment of vitamin D level by determination of its metabolite 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D) in blood serum was performed by immunochemiluminescent method.

Results. In male athletes with vitamin D deficiency, serum testosterone concentration and anabolic index were significantly lower ($p = 0.0093$ and $p = 0.0015$, respectively) compared to the same indices in the group of athletes with normal vitamin D content. Correlation analysis in male athletes revealed a positive correlation between serum 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D) content and testosterone concentration ($r = 0.36$; $p < 0.05$), as well as between 25(OH)D content and anabolic index ($r = 0.42$; $p < 0.05$). The group of female athletes with vitamin D deficiency showed significantly lower serum testosterone concentration compared to athletes with normal vitamin D levels ($p = 0.0112$). No significant relationships were found between vitamin D levels and cortisol concentrations in both male and female athlete groups. 52 athletes (men - 32, women - 20) aged 17-23 years old were examined. Sport specialization - cyclic (rowing on canoes) and acyclic (gymnastics, martial arts) sports, qualification - candidates for master of sports, master of sports. Venous blood was collected in the morning on an empty stomach before training loads. Determination of the concentration of total testosterone, cortisol and assessment of vitamin D level by determination of its metabolite 25(OH)D (25-hydroxyvitamin D) in serum was performed by immunochemiluminescent method.

Conclusion. The study results can be the evidence of modulation effect of vitamin D on testosterone levels in male athletes, indicating the importance of controlling and correcting vitamin D content in the dynamics of the training process.

Keywords: athletes, cortisol, testosterone, vitamin D, cyclic sports, acyclic sports

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 interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Brel Yul, Medvedeva GA, Khaustava AS. Gender peculiarities of cortisol, testosterone and vitamin D blood levels in athletes. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):116–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-14>

Введение

Адаптационные процессы в организме спортсменов в процессе тренировочной и соревновательной деятельности в значительной степени обусловлены изменением характера и интенсивности метаболизма. В последние годы растет интерес к изучению роли витамина D в регуляции метаболических процессов при интенсивных физических нагрузках и механизмов его влияния на физическую работоспособность. Рецепторы к активным метаболитам витамина D выявлены в большинстве клеток и тканей организма, что обуславливает его влияние на функции различных органов и систем [1]. Воздействие витамина D на организм спортсменов в первую очередь обусловлено его ролью в процессах увеличения размера и количества мышечных

волокон II типа, а также участием в регуляции фосфорно-кальциевого обмена [2]. Однако в настоящее время растет число публикаций, связанных с изучением регуляторного влияния витамина D на интенсивность метаболических процессов, обеспечивающих восстановление после физических нагрузок. Так, согласно литературным данным, роль витамина D в повышении физической работоспособности у спортсменов может быть ассоциирована с его влиянием на концентрации тестостерона и кортизола [3, 4].

Как известно, измерение уровней тестостерона и кортизола у спортсменов широко используется для оценки метаболических изменений при адаптации к физическим нагрузкам и степени тренировочного стресса [5]. Тестостерон рассматривается как анаболический гормон, ко-

торый играет важную роль в росте и развитии скелетно-мышечной и костной ткани, способствует увеличению физической работоспособности, а также улучшает восстановление после физических нагрузок [5, 6]. Низкий уровень тестостерона у мужчин, а также чрезмерные изменения его уровня у женщин (как высокие, так и низкие их концентрации) оказывают негативное влияние на состояние здоровья [5]. Кортизол рассматривается как катаболический гормон, воздействующий на скелетные мышцы и жировую ткань, увеличивая мобилизацию аминокислот и липидов, а также стимулируя глюконеогенез [5]. Уровень кортизола отражает степень тренировочного стресса у спортсменов. Снижение уровня кортизола в крови у спортсменов, как правило, связано с развитием утомления [7]. Соотношение «тестостерон/кортизол» (индекс анаболизма) в спортивной физиологии используется для оценки баланса между анаболическими и катаболическими процессами и рассматривается как маркер восстановления организма спортсменов после интенсивных физических нагрузок [5, 7].

Согласно литературным данным, рецепторы витамина D выявлены в тканях, связанных с выработкой тестостерона и кортизола, в частности, в клетках репродуктивной системы мужчин, включая клетки Лейдига [3, 8, 9]. Корреляции между уровнями витамина D и концентрацией данных гормонов наблюдались как в общей популяции, так и при обследовании спортсменов. Так, в исследовании Chen с соавт. при анализе данных более 4 тыс. мужчин было выявлено, что нехватка витамина D в организме ассоциирована с низкими концентрациями общего тестостерона [10]. Nimptsch и соавт. также регистрировали положительные взаимосвязи между уровнем витамина D и тестостерона у мужчин [8]. По данным Lombardi с соавт., более высокие уровни метаболита витамина D 25(OH)D (25-гидроксивитамина D) у футболистов были ассоциированы с более высоким уровнем тестостерона и более низким уровнем кортизола [11]. Abate и соавт. (2021) выявили положительные корреляции между уровнями витамина D и тестостерона у футболистов в летнее время года [12]. Однако по результатам исследования Fitzgerald с соавт. у хоккеистов не было выявлено статистически значимых взаимосвязей между концентрацией 25(OH)D и концентрациями тестостерона и кортизола [13]. Положительные корреляции между уровнем в крови 25(OH)D и тестостероном у мужчин также наблюдались при применении препаратов витамина D [4, 14], однако ряд других исследований не подтверждают эти результаты [15, 16].

Таким образом, учитывая противоречивые данные о влиянии уровня витамина D на концен-

трацию тестостерона и кортизола у спортсменов, приведенные в литературных источниках, а также тот факт, что оценка корреляций между данными параметрами проводилась преимущественно у спортсменов мужского пола, занимающихся игровыми видами спорта, актуальным представляется изучение гендерных особенностей гормонального статуса спортсменов и анализ корреляционных взаимоотношений между уровнем витамина D и концентрацией кортизола и тестостерона.

Цель исследования

Оценить гендерные особенности концентрации кортизола, тестостерона и витамина D у спортсменов, а также провести анализ взаимосвязи между уровнем витамина D и гормональным статусом спортсменов.

Материалы и методы

Обследование проведено на базе Научно-практического центра спортивной медицины учреждения здравоохранения «Гомельский областной диспансер спортивной медицины» в 2020 г., в осенне-зимний период (ноябрь, декабрь), характеризующийся низким уровнем солнечной инсоляции. В обследовании приняли участие 52 спортсмена (мужчин — 32, женщин — 20) в возрасте 17–23 года. Спортивная специализация — циклические (гребля на байдарках) и ациклические (гимнастика, единоборства) виды спорта, квалификация — кандидаты в мастера спорта, мастера спорта.

Обследуемым спортсменам проводился забор венозной крови утром натощак до тренировочных нагрузок. Определение концентрации кортизола, тестостерона и оценка уровня витамина D путем определения его промежуточного метаболита 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови выполнялось иммунохемилюминесцентным методом с помощью иммунохимического анализатора Immunoassay Analyzer Access 2 (Beckman Coulter, USA) с использованием реагентов Beckman Coulter (USA). Оценка полученных результатов концентраций кортизола и тестостерона проводилась в соответствии с диапазоном нормальных значений определяемых параметров, указанных фирмой-производителем реагентов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 6.0. В связи с асимметричным распределением показателей результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й перцентили). Достоверность различий между группами спортсменов оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Оценка взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями гормонального статуса проводилась при

помощи корреляционного коэффициента Спирмена. Результаты анализа считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В связи с наличием гендерных особенностей концентрации тестостерона [5, 6] оценка корреляционных взаимосвязей между уровнем витамина D и количеством тестостерона и кортизола, а также особенностей изменения данных параметров у спортсменов в данном исследовании проводилась отдельно в группах спортсменов мужского и женского пола.

Общее количество обследованных спортсменов мужского пола составило 32 человека (из них 16 спортсменов циклических видов спорта и 16 спортсменов ациклических видов спорта).

При анализе концентрации кортизола было выявлено, что у большинства спортсменов-мужчин (84 % обследованных данной группы, 27 человек) концентрация кортизола находилась в границах нормальных значений (83–580 нмоль/л). У 16 % обследованных спортсменов (5 человек) уровень кортизола превышал норму, значений количества кортизола ниже нормы в данной группе обследованных выявлено не было. Количество тестостерона превышало норму у 6 % спортсменов-мужчин (2 человека), у остальных спортсменов уровень тестостерона находился в пределах границ нормальных значений (5,76–28,14 нмоль/л).

Показатель соотношения «тестостерон/кортизол» (индекс анаболизма) отражает соотношение процессов анаболизма и катаболизма и рассчитывался по формуле: индекс анаболизма (в %) = тестостерон / кортизол \times 100 [7]. Считается, что уменьшение величины индекса анаболизма у мужчин ниже 3 % может свидетельствовать о состоянии перенапряжения (перетренированности). В данном исследовании величина индекса анаболизма ниже нормы была выявлена у 9 % спортсменов мужского пола (3 человека), у остальных обследованных спортсменов данный показатель был в норме.

В настоящее время в литературных источниках приводятся несколько классификаций дефицита, недостаточного и нормального содержания витамина D [17, 18]. Концентрация метаболитов витамина D в крови может оцениваться в нмоль/л либо нг/мл. В нашем исследовании оценка уровня концентрации в сыворотке крови метаболита 25(OH)D проводилась согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов [17] (как наиболее часто используемым в исследованиях с участием спортсменов), согласно которым выделяют:

— дефицит витамина D — определяется при содержании 25(OH)D менее 50 нмоль/л (менее 20 нг/мл);

— недостаточность витамина D — выявляется при содержании D 25(OH)D 51–74 нмоль/л (21–29 нг/мл);

— нормальный уровень витамина D — 75–250 нмоль/л (30–100 нг/мл).

Согласно данным литературных источников, недостаточность витамина D у спортсменов встречается достаточно часто [4, 18], в частности, по результатам метаанализа Farrokhyar с соавт., распространенность недостаточности витамина D у спортсменов в среднем составила 56 % [18].

По результатам нашего исследования в группе спортсменов мужского пола недостаточность витамина D (содержание 25(OH)D — 51–74 нмоль/л) была выявлена у 31 % спортсменов-мужчин (10 человек). У остальных спортсменов содержание витамина D было нормальным. Спортсменов, имеющих как дефицит витамина D (содержание 25(OH)D менее 50 нмоль/л), так и содержание витамина D выше нормы, выявлено не было.

Результаты сравнительной оценки показателей уровней кортизола, тестостерона и показателя анаболизма в группах спортсменов мужского пола с различным уровнем витамина D представлены в таблице 1.

Таблица 1. Концентрация кортизола, тестостерона и индекс анаболизма у спортсменов-мужчин в зависимости от содержания в организме витамина D

Table 1. The levels of cortisol, testosterone and anabolism index in male athletes depending on the vitamin D level

Показатель	Спортсмены с недостаточностью витамина D (n = 10)	Спортсмены с нормальным уровнем витамина D (n = 22)	Уровень значимости различий, p
25(OH)D, нмоль/л	65,1 (57,7; 72,5)*	84,5 (81,2; 89,3)	< 0,01
Кортизол, нмоль/л	415,3 (346,3; 603,7)	402,2 (350,4; 498,9)	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	16,1 (12,9; 18,4)*	21,0 (18,9; 22,4)	< 0,01
Индекс анаболизма, %	3,3 (3,1; 3,4)*	4,9 (4,1; 6,0)	< 0,01

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %).

*Различие статистически значимо в сравнении с группой спортсменов с нормальным уровнем витамина D ($p < 0,05$).

В результате исследования было выявлено, что у спортсменов-мужчин с недостаточностью витамина D показатели концентрации тестостерона и индекса анаболизма были значимо ниже ($p = 0,0093$ и $p = 0,0015$ соответственно) в сравнении с группой спортсменов с нормальным содержанием витамина D. В то же время по показателю концентрации кортизола в сыворотке крови между группами спортсменов с различным уровнем витамина D значимых различий выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа Спирмена было выявлено, что содержание в крови 25(OH)D у спортсменов мужского пола положительно коррелирует с уровнем тестостерона ($r = 0,36$; $p < 0,05$) и величиной индекса анаболизма ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Также был проведен анализ концентраций кортизола, тестостерона и витамина D у женщин-спортсменок. Общее количество обследованных спортсменок составило 20 человек

(11 спортсменок циклических видов спорта и 9 — ациклических видов).

При анализе концентрации кортизола было выявлено, что 80 % спортсменок-женщин (16 человек) имели нормальный уровень кортизола (134–635 нмоль/л), а у 20 % (4 человека) была выявлена концентрация кортизола, превышающая норму. Количество тестостерона у всех спортсменок находилось в пределах границ нормальных значений (0,45–3,75 нмоль/л).

По результатам обследования недостаточность витамина D (содержание 25(OH)D — 51–74 нмоль/л) была выявлена у 35 % женщин-спортсменок (7 человек), у остальных обследованных данной группы определялось нормальное содержание витамина D.

Результаты сравнительной оценки показателей уровней кортизола, тестостерона и показателя анаболизма в группах женщин-спортсменок с различным уровнем витамина D представлены в таблице 2.

Таблица 2. Концентрация кортизола, тестостерона и индекс анаболизма у женщин-спортсменок в зависимости от содержания в организме витамина D

Table 2. The levels of cortisol, testosterone and anabolism index in female athletes depending on the vitamin D level

Показатель	Спортсменки с недостаточностью витамина D (n = 7)	Спортсменки с нормальным уровнем витамина D (n = 13)	Уровень значимости различий, p
25(OH)D, нмоль/л	60,1 (56,7; 68,0)*	116,9 (104,7; 158,6)	< 0,01
Кортизол, нмоль/л	422,2 (342,6; 467,9)	452,0 (395,7; 660,5)	> 0,05
Тестостерон, нмоль/л	1,3 (0,5; 1,8)*	2,1 (1,8; 2,3)	< 0,05
Индекс анаболизма, %	0,3 (0,2; 0,4)	0,37 (0,3; 0,5)	> 0,05

Примечание. Данные представлены в виде Me (25 %; 75 %).

*Различие статистически значимо в сравнении с группой спортсменок с нормальным уровнем витамина D ($p < 0,05$).

По результатам исследования в группе женщин-спортсменок с недостаточностью витамина D выявлялась значимо более низкая концентрация тестостерона в сравнении со спортсменками с нормальным уровнем витамина D ($p = 0,0112$). По показателям уровня кортизола и соотношения «тестостерон/кортизол» значимых отличий у женщин-спортсменок выявлено не было. При проведении корреляционного анализа Спирмена у спортсменок (в отличие от спортсменов-мужчин) не наблюдалось значимых корреляций между содержанием в крови 25(OH) D и уровнем тестостерона.

В литературных источниках не приводятся данные об оптимальных величинах соотношения «тестостерон/кортизол» (индекс анаболизма) у женщин-спортсменок и рекомендуется оцени-

вать данный показатель в динамике для оценки процессов восстановления после физических нагрузок. В нашем исследовании не наблюдалось значимых отличий показателя «тестостерон/кортизол» у спортсменок с различным уровнем витамина D. Возможно, это обусловлено тем, что значимо более низкая концентрация тестостерона у спортсменок с недостаточностью витамина D сопровождалась тенденцией к более низкому уровню кортизола, что позволяло сохранять баланс анаболических и катаболических процессов.

В целом, полученные результаты исследования позволяют предположить, что обеспеченность организма спортсменов витамином D оказывает влияние на количество тестостерона, что может являться одним из механизмов воздействия витамина D на повышение физи-

ческой работоспособности и спортивной результативности. Данное влияние носит более выраженный характер у спортсменов мужского пола и ассоциировано с положительным эффектом на индекс анаболизма (соотношение процессов анаболизма и катаболизма). В то же время отсутствие корреляции между содержанием 25(OH)D и кортизолом в сыворотке крови может свидетельствовать о том, что количество кортизола в первую очередь определяется интенсивностью физических нагрузок и степенью выраженности тренировочного стресса, в то время как обеспеченность организма витамином D не оказывает значимого влияния на колебания концентрации данного гормона у спортсменов.

Заключение

Таким образом, при оценке концентрации кортизола, тестостерона и витамина D у спортсменов были выявлены следующие особенности:

1. При сравнении групп спортсменов мужского и женского пола не было выявлено значимых различий по уровню метаболита витамина D 25(OH)D и по концентрации кортизола в сыворотке крови. Недостаточность витамина D (содержание 25(OH)D — 51–74 нмоль/л) была выявлена у 31 % спортсменов-мужчин и у 35 % женщин-спортсменок. Спортсменов, имеющих как дефицит витамина D (содержание 25(OH)D

менее 50 нмоль/л), так и содержание витамина D выше нормы, при обследовании выявлено не было.

2. У спортсменов как мужского, так и женского пола с недостаточностью витамина D выявлялись значимо более низкие концентрации тестостерона в сыворотке крови в сравнении со спортсменами и спортсменками с нормальным уровнем витамина D. Значимых взаимосвязей между уровнем витамина D и концентрацией кортизола в сыворотке крови в группах спортсменов как мужского, так и женского пола выявлено не было.

3. У спортсменов мужского пола выявлялась положительная корреляция между содержанием в сыворотке крови 25(OH)D и концентрацией тестостерона ($r = 0,36$; $p < 0,05$), а также между содержанием 25(OH)D и индексом анаболизма ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Полученные данные могут свидетельствовать о наличии модулирующего влияния витамина D на уровень тестостерона и о более выраженном характере данного эффекта у спортсменов мужского пола, что указывает на важность контроля и своевременной коррекции содержания витамина D в организме спортсменов в динамике тренировочного процесса с целью улучшения восстановительных процессов после интенсивных физических нагрузок.

Список литературы / References

1. Wiciński M, Adamkiewicz D, Adamkiewicz M, Śniegocki M, Podhorecka M, Szychta P, et al. Impact of Vitamin D on Physical Efficiency and Exercise Performance—A Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2826. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112826>
2. Todd JJ, Pourshahidi LK, McSorley EM, Madigan SM, Magee PJ. Vitamin D: recent advances and implications for athletes. *Sports Med*. 2015;45(2):213-229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0266-7>
3. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(3):285-305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9425-0>
4. Michalczyk MM, Gołaś A, Maszczyk A, Kaczka P, Zając A. Influence of Sunlight and Oral D3 Supplementation on Serum 25(OH)D Concentration and Exercise Performance in Elite Soccer Players. *Nutrients*. 2020;12(5):1311. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051311>
5. De Luccia T. Use of the Testosterone/Cortisol Ratio Variable in Sports. *The Open Sports Sciences Journal*. 2016;9:104-113. DOI: <https://doi.org/10.2174/18753999X01609010104>
6. Handelsman DJ, Hirschberg AL, Berman S. Circulating Testosterone as the Hormonal Basis of Sex Differences in Athletic Performance. *Endocr Rev*. 2018;39(5):803-829. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00020>
7. Гаврилова С.О. Особенности уровней тестостерона и кортизола гребцов-академистов для прогнозирования успешности соревновательной деятельности. В: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине: Сб. науч. ст. III междунар. конф.; 2022, 01-02 декабря; Санкт-Петербург: Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 2022; 241-248.
8. Gavrilova S.O. Features of testosterone and cortisol levels of rowers-academists for predicting the success of competitive activity. Modern achievements of chemical and biological sciences in preventive and clinical medicine: Sat. scientific art. III international conf.; December 01-02; St. Petersburg: North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2022; 241-248. (In Russ.).
8. Nimptsch K, Platz EA, Willett WC, Giovannucci E. Association between plasma 25-OH vitamin D and testosterone levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77(1):106-112. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04332.x>
9. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect*. 2018;7(3):R95-R113. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0009>
10. Chen C, Zhai H, Cheng J, Weng P, Chen Y, Li Q, et al. Causal Link Between Vitamin D and Total Testosterone in Men: A Mendelian Randomization Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(8):3148-3156. DOI: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01874>
11. Lombardi G, Vitale JA, Logoluso S, Logoluso G, Cocco N, Cocco G, et al. Circannual rhythm of plasmatic vitamin D levels and the association with markers of psychophysical stress in a cohort of Italian professional soccer players. *Chronobiol Int*. 2017;34(4):471-479. DOI: <https://doi.org/10.1080/07420528.2017.1297820>
12. Abate M, Di Carlo L, Cocco G, Cocco A, Salini V. Testosterone, cortisol, vitamin D and oxidative stress and their relationships in professional soccer players. *J Sports Med Phys*

Fitness. 2022;62(3):382-388.

DOI: <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.21.12094-8>

13. Fitzgerald JS, Orysiak J, Wilson PB, Mazur-Różycka J, Obminski Z. Association between vitamin D status and testosterone and cortisol in ice hockey players. *Biol Sport*. 2018;35(3):207-213.

DOI: <https://doi.org/10.5114/biolsport.2018.74631>

14. Pilz S, Frisch S, Koertke H, Kuhn J, Dreier J, Obermayer-Pietsch B, et al. Effect of vitamin D supplementation on testosterone levels in men. *Horm Metab Res*. 2011;43(3):223-225.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269854>

15. Lerchbaum E, Pilz S, Trummer C, Schwetz V, Pachernegg O, Heijboer AC, et al. Vitamin D and Testosterone in Healthy Men: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(11):4292-4302.

DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01428>

16. Wrzosek M, Woźniak J, Włodarek D. The Combination

of a Diversified Intake of Carbohydrates and Fats and Supplementation of Vitamin D in a Diet Does Not Affect the Levels of Hormones (Testosterone, Estradiol, and Cortisol) in Men Practicing Strength Training for the Duration of 12 Weeks. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8057. Published 2020 Nov 1.

DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17218057>

17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-1930.

DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

18. Farrokhyar F, Tabasinejad R, Dao D, Peterson D, Ayeni OR, Hadioonazadeh R, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in athletes: a systematic-review and meta-analysis. *Sports Med*. 2015;45(3):365-378.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0267-6>

Информация об авторах / Information about the authors

Брель Юлия Игоревна, старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2508>

e-mail: brelyulia@tut.by

Медведева Галина Александровна, старший преподаватель кафедры нормальной и патологической физиологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9107-0316>

Хаустова Елена Станиславовна, заведующий отделением спортивной медицины, УЗ «Гомельский областной диспансер спортивной медицины», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5290-1196>

Yulia I. Brel, Senior Lecturer at the Department of Normal and Pathological Physiology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3390-2508>

e-mail: brelyulia@tut.by

Galina A. Medvedeva, Senior Lecturer at the Department of Normal and Pathological Physiology, Gomel State Medical University Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9107-0316>

Alena S. Khaustava, Head of the Department of Sports Medicine, Gomel Regional Clinic of Sports Medicine, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5290-1196>

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Брель Юлия Игоревна

e-mail: brelyulia@tut.by

Yulia I. Brel

e-mail: brelyulia@tut.by

Поступила в редакцию / Received 06.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 27.10.2023

Принята к публикации / Revised 23.02.2024

УДК 612.017:616.344-002-031.84-097

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Болезнь Крона как дебют общей вариабельной иммунологической недостаточности

И. А. Новикова¹, О. А. Романива², С. А. Ходулева¹, Н. Г. Кадочкина²,
С. С. Прокопович¹

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

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

Резюме

В статье представлен случай общей вариабельной иммунологической недостаточности без клинически значимого инфекционного синдрома с манифестацией в виде болезни Крона. Подчеркивается целесообразность включения в комплекс обследования при хронических воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта теста оценки уровня иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, общая вариабельная иммунологическая недостаточность, болезнь Крона

Вклад авторов. Новикова И.А., Романива О.А., Ходулева С.А., Кадочкина Н.Г., Прокопович С.С.: концепция и дизайн исследования, подготовка текста статьи, описание клинического случая, редактирование, обзор публикаций по теме статьи, 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: Новикова ИА, Романива ОА, Ходулева СА, Кадочкина НГ, Прокопович СС. Болезнь Крона как дебют общей вариабельной иммунологической недостаточности. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Crohn's disease as a debut of common variable immunodeficiency

Irina A. Novikova¹, Aksana A. Ramaniva², Svetlana A. Khoduleva¹,
Natalia G. Kadochkina², Svetlana S. Prokopovich¹

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

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

Abstract

The article presents a case of common variable immunodeficiency without clinically significant infectious syndrome with manifestation in the form of Crohn's disease. The article emphasizes the expediency of including in the complex of examination in chronic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract the test for assessing the level of immunoglobulins of the main classes in serum.

Keywords: primary immunodeficiency, common variable immunodeficiency, Crohn's disease

Author contributions. Novikova I.A., Ramaniva O.A., Khoduleva S.A., Kadochkina N.G., Prokopovich S.S.: concept and design of the study, preparation of the article text, description of the clinical case, editing, review of publications on the topic of the article, discussion of the data, checking critical content, approval of the manuscript for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Novikova IA, Ramaniva OA, Khoduleva SA, Kadochkina NG, Prokopovich SS. Crohn's disease as a debut of common variable immunodeficiency. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):123–128. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-15>

Введение

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) является одним из наиболее часто встречающихся первичных иммунодефицитов (ПИД) во взрослой популяции. В настоящее время ОВИН рассматривается не как отдельное заболевание, а как группа клинически и генетически гетерогенных нарушений, проявляющихся снижением сывороточного уровня различных классов иммуноглобулинов (Ig). ОВИН в равной степени страдают как мужчины, так и женщины, при этом распространенность заболевания составляет 1:10 000–1:30 000 населения [1, 2].

Основным фактором патогенеза ОВИН считается нарушение антиген-зависимой дифференцировки В-клеток и, как следствие, снижение продукции иммуноглобулинов [3, 4]. В большинстве случаев заболевание дебютирует инфекционным синдромом. Наблюдаются рецидивирующие, преимущественно бактериальные инфекции ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей, характеризующиеся тяжелым течением, склонностью к хронизации процесса, полнотностью поражения, устойчивостью к антибактериальной терапии [1, 2, 4]. Однако по данным разных авторов в 5–10 % случаев возможна клиническая манифестация в виде аутоиммунного синдрома даже без явных признаков повышения чувствительности к инфекциям [5]. Это значительно затрудняет постановку диагноза, удлиняя продолжительность периода его верификации (иногда до 10–12 и более лет). Приводим клинический случай с нетипичной манифестацией ОВИН.

Случай из клинической практики

Пациент М., 1978 г. р., поступил в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ») в августе 2022 г. в связи с гипогаммаглобулинемией. Цель госпитализации: дообследование на предмет наличия первичного иммунодефицита. На момент осмотра пациент жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что до 2021 г. чувствовал себя практически здоровым человеком, склонности к инфекционно-воспалительным заболеваниям не отмечал. Имел редкие эпизоды простудных заболеваний, выздоравливал быстро, без осложнений. Семейный анамнез без особенностей. Кровных родственников, имеющих сходные поражения, не имеет. Аллергоанамнез не отягощен. Вредных привычек нет. Туберкулез, венерические заболевания, вирусный гепатит отрицает. Считает себя больным с мая 2021 г., когда начали беспокоить боли в животе, поносы, похудание, слабость, постепенно про-

грессирующие с течением времени. За медицинской помощью по месту жительства обратился в ноябре 2021 г. Выполнены общеклинические исследования (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), обнаружены анемия (снижение уровня гемоглобина до 78 г/л, эритроцитов — до $2,1 \times 10^{12}/л$, железа — до 2,0 ммоль/л), повышение С-реактивного белка до 10 г/л, ферритина — до 409 мкг/л, снижение общего белка до 57 г/л. Проведены инструментальные обследования: фиброколоноскопия (ФКС), фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием (КТ ОБП). Результаты ФКС (тубус аппарат проведен до купола слепой кишки): в области входа в купол слепой кишки на складке выявлена неправильной формы язва 6 × 4 мм, края отечны, на дне — геморрагический налет, выполнена биопсия из края язвы; патологогистологическое заключение: хронический колит с деструкцией крипт, дисплазией низкой степени. Результаты ФГДС: нодулярная пангастропатия с очаговой кишечной метаплазией во всех отделах, умеренной активности, эндоскопические признаки атрофии слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки, рубец луковицы двенадцатиперстной кишки. Выполнена биопсия луковицы и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, антрума, угла и верхней трети тела желудка. Заключение: морфологическая картина фрагментов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки может наблюдаться при болезни Крона, синдроме избыточного роста бактерий в тонкой кишке, тропической спру, аутоиммунных заболеваниях. Результаты УЗИ органов брюшной полости: эндоскопические признаки спленомегалии (контуры ровные, четкие, размер 132 × 56 мм, структура однородная). Заключение КТ ОБП с контрастированием: КТ-картина внутрибрюшной лимфаденопатии, признаки тифлита, колита (складки правой половины толстой кишки утолщены, складки отечны, при контрастном усилении слизистый тип окрашивания стенки кишки, в брыжейке увеличенные лимфатические узлы до 10 × 9 мм). Дополнительно проведено исследование крови на наличие аутоиммунных антител (к цитоплазме нейтрофилов — ANCA, к *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA, антиглиадиновых антител класса IgG, антител к тканевой трансглутаминазе класса IgA), а также посев кала на патогенную флору, анализ кала на яйца гельминтов, простейшие, токсины А и В *Clostridium difficile*, кальпротектин. По результатам лабораторных тестов выявлены высокие значения кальпротектина в кале (1290 мкг/мл при норме до 100 мкг/мл).

Для уточнения диагноза пациент направлен в Республиканский центр гастроэнтерологии (г. Минск), где в мае 2022 г. выставлен диагноз «Болезнь Крона (A3L2 + 4B1), толстокишечное поражение с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (двенадцатиперстной кишки), активность средней степени тяжести». Учитывая локализацию воспалительного процесса в толстой и двенадцатиперстной кишке, гастроэнтерологом рекомендовано использование месалазина с пролонгированным механизмом высвобождения (салюфальк 4,0 г в сутки) и свечи с месалазином (по 500 мг 2 раза в день) длительно под контролем клинико-лабораторных данных. При анализе лабораторных данных пациента выявлен факт гипогаммоглобулинемии, в связи с чем он направлен в ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» для дообследования на предмет наличия первичного иммунодефицита.

Данные объективного осмотра пациента при поступлении в отделение аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» в августе 2022 г.: состояние удовлетворительное, сознание ясное. Температура тела — 36,5 °С. Рост — 187 см, вес — 83 кг (ИМТ — 23,7 кг/м²). Кожные покровы бледно-розовые, чистые, тургор и влажность кожи нормальные. Видимые слизистые (губ, полости рта и задней стенки глотки, конъюнктивы) бледно-розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы (затылочные, поднижнечелюстные, подподбородочные, шейные, над- и подключичные, подмышечные и паховые) не пальпируются. Степень развития мышц нормальная. Деформаций и болезненности при пальпации костей и суставов нет, припухлость, изменение цвета и температуры кожных покровов над суставами отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Пульс — 90 уд/мин, АД — 120/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное,

чистое. Число дыханий — 16 в минуту. Одышки нет. Живот при пальпации мягкий, болезненный по ходу кишечника, объемные новообразования не определяются. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, кашицеобразный, 3–4 раза в сутки, без видимых патологических примесей. Симптом поколачивания почек с двух сторон отрицательный. Мочепуспускание свободное, безболезненное. Диурез достаточный.

Результаты КТ органов грудной клетки: патологических изменений в легких не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: минимальные диффузные изменения печени и селезенки. УЗИ щитовидной железы: эхо-признаки коллоидных микрокист щитовидной железы. Эзофагогастродуоденоскопия: хронический гастрит.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: гемоглобин — 135 г/л, эритроциты — $4,77 \times 10^{12}$ /л, скорость оседания эритроцитов — 3 мм/ч, лейкоциты — $6,3 \times 10^9$ /л, эозинофилы — 2 %, базофилы — 1 %, палочко-ядерные нейтрофилы — 2 %, сегментоядерные нейтрофилы — 60 %, лимфоциты — 28 %, моноциты — 7 %, тромбоциты — 223×10^9 /л. Биохимический анализ крови: общий белок — 60 г/л, глюкоза — 5 ммоль/л, холестерин общий — 4,5 ммоль/л, общий билирубин — 11,8 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза — 30 ЕД/л, аланинаминотрансфераза — 57 ЕД/л, С-реактивный белок — 2,3 мг/л. Общий анализ мочи без особенностей.

Показатели гемостазиограммы в пределах референтных значений. Анализ крови методом иммуноферментного анализа на маркеры вирусного гепатита и ВИЧ отрицательный.

Результаты иммунологического обследования пациента представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты иммунологического обследования пациента М.

Table 1. Results of the immunological examination of patient M.

Субпопуляционный состав лимфоцитов, %				
Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Нормальные значения	Показатели пациента	
			август 2022	июнь 2023
Т-лимфоциты	CD3+	66,0–75,0	58	58
Активированные Т-лимфоциты	CD3+HLA-DR+	0,8–2,3	16	9
Т-хелперы	CD3+CD4+	30–56	28	29
Т-киллеры	CD3+CD8+	20,8–26,8	26	27
Иммунорегуляторный индекс	CD4+/CD8+	1,4–2,1	1,1	1,1
В-лимфоциты	CD19+	9,1–12,4	11	17
Естественные киллеры	CD3-CD16+CD56+	8,8–17,1	31	25

Окончание таблицы 1.

End of Table 1.

Субпопуляционный состав лимфоцитов, %				
Субпопуляции лимфоцитов	Маркеры дифференцировки	Нормальные значения	Показатели пациента	
			август 2022	июнь 2023
Естественные Т-киллеры	CD3+CD16+CD56+	2,5–5,8	6	5
IgD+непереключенные В-лимфоциты памяти	IgD+27+	5,0–25,0	6	8
IgD-переключенные В-лимфоциты памяти	IgD-27+	9–35	4	3
Абсолютные значения, $\times 10^3$ в 1 мкл				
Т-лимфоциты		1,0-1,67	1,11	0,93
В-лимфоциты		0,15-0,24	0,21	0,27
Иммуноглобулины, г/л				
Иммуноглобулин А		0,65–4,21	< 0,05	< 0,05
Иммуноглобулин М		0,33–2,93	0,54	0,11
Иммуноглобулин G		5,52–16,31	3,28	2,90
Иммуноглобулин Е общий		0,0–100,0	< 25,0	< 25,0

Уровень С3-компонента комплемента — 1,26 г/л, С4-компонента комплемента — 0,426 г/л.

Как видно из данных таблицы 1, у пациента было выявлено выраженное снижение двух классов иммуноглобулинов (А и G), а также уменьшение содержания изотип-переключенных В-лимфоцитов, что давало основания думать о вероятном диагнозе ОВИН [1, 4]. Однако в связи с отсутствием характерного для данного заболевания инфекционного синдрома в анамнезе, возможностью вторичного характера изменений (в частности, связанного с потерей иммуноглобулинов через желудочно-кишечный тракт или недостаточной функциональной активностью Т-лимфоцитов), необходимостью подтверждения стабильности выявленных изменений было решено продолжить наблюдение врачом аллергологом-иммунологом. Контрольное иммунологическое обследование рекомендовано через 3 месяца.

Для повторного обследования пациент поступил в стационар в июне 2023 г. В прошедший до госпитализации период он продолжал принимать препараты, рекомендованные гастроэнтерологом. На фоне лечения боли в животе перестали беспокоить, нормализовался стул, вернулся к прежним значениям вес, исчезла общая слабость и недомогание. Однако результаты иммунологического обследования (таблица 1) продемонстрировали отрицательную динамику показателей иммунограммы. Продолжилось снижение уровня IgG, уменьшилась относитель-

но референтных значений концентрация IgM; по-прежнему практически не определялся IgA в сыворотке крови. Отрицательная динамика имела и по содержанию изотип-переключенных В-лимфоцитов, которые, как известно, отражают нарушения В-клеточной дифференцировки на антиген-зависимом этапе. В связи с подтверждением стабильности иммунологических нарушений пациенту был выставлен диагноз «Первичный иммунодефицит. Общая переменная иммунная недостаточность». Рекомендовано начать постоянную заместительную терапию препаратами иммуноглобулина нормального человеческого для внутривенного введения (ВВИГ). С июня по август 2023 г. в условиях отделения аллергологии и иммунопатологии ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» проведено насыщение лекарственным средством иммунофарм 100 мг/мл в дозе 0,6 г/кг массы тела, курсовая доза — 50 г, осложнений не наблюдалось.

Через 3 недели после первой инфузии ВВИГ (июль 2023 г.) пациент поступил в стационар для повторного курса заместительной терапии. Результаты определения иммуноглобулинов в сыворотке крови на день поступления: IgA — 0,36 г/л, IgG — 5,51 г/л, IgM — 0,14 г/л, что свидетельствует об адекватности заместительной терапии. После завершения периода насыщения иммуноглобулином нормальным человеческим рекомендована ежемесячная заместительная терапия в дозе 0,4 г на 1 кг веса на фоне выполнения рекомендаций гастроэнтеролога.

Многочисленными исследованиями продемонстрирована высокая вариабельность клинических проявлений ОВИН. Выделяют 5 основных фенотипов заболевания: инфекционный (только инфекционные проявления), аутоиммунный, энтеропатический, поликлональная лимфоцитарная инфильтрация, злокачественные новообразования. Описаны случаи отсутствия типичных клинических проявлений заболевания. В развитии энтеропатического варианта, проявляющегося поражением гастроинтестинального тракта (илеиты, колиты, гастриты, стойкий диарейный синдром), основную роль играет повышенная чувствительность к инфекционным агентам, в частности, *Salmonella*, *Campilobacter*, *Helicobacter pylori*, *Giardia Lamblia* и др. Аутоиммунный фенотип чаще всего проявляется цитопениями, значительно реже встречается ревматоидный артрит, алопеция, системная красная волчанка. Что касается болезни Крона, важную роль в ее патогенезе играют как инфекционный, так и аутоиммунный механизмы. Продемонстрирована связь заболевания с атипичными микобактериями, хламидиями, иерсиниями, нарушениями микробиоценоза кишечника (в плане увеличения числа патогенных энтеробактерий, анаэробных микроорганизмов, потенциально патогенных штаммов кишечной палочки на фоне снижения нормобиоты) [6–9]. Микроорганизмы могут служить триггерами, запускающими аутоиммунный процесс. Не менее интересен и другой взгляд: дисфункции иммунной системы могут приводить к изменению чувствительности к инфекциям, развитию аутоиммунных и аутовоспалительных реакций. В настоящее время при ОВИН выявлены множественные иммунологические аномалии, касающиеся практически всех звеньев иммунной системы, что приводит к развитию глобальной иммунной дисрегуляции. Это не только

нарушение дифференцировки В-лимфоцитов, но и различные количественные и функциональные дефекты Т-клеток, естественных киллеров, фагоцитов, нарушение продукции цитокинов, снижение экспрессии костимулирующих молекул (BAFFR, TACI, CD40L, ICOS и др.) [1, 4, 10, 11]. За счет каскада гуморальных и клеточных реакций может происходить трансмуральное воспаление кишечной стенки и образование саркоидных гранул без очагов некроза, включающих эпителиоидные гистиоциты и гигантские клетки.

В свете вышеизложенного болезнь Крона у пациента с ОВИН можно рассматривать как проявление энтеропатического, так и аутоиммунного фенотипа заболевания. К сожалению, анамнез не позволил нам получить информацию о давности снижения уровня иммуноглобулинов у пациента, так как иммунологические нарушения явились случайной находкой. В то же время даже в отсутствие клинически значимого инфекционного синдрома оправдано назначение заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов с целью предупреждения его возникновения, а также для возможного положительного влияния на течение болезни Крона.

Заключение

Данный клинический случай еще раз продемонстрировал разнообразие клинических проявлений ОВИН. Он призван обратить внимание врачей на то, что некоторые пациенты с врожденным дефектом антител не имеют клинически значимого инфекционного синдрома. При наличии хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта целесообразно включать в комплекс обследования определение уровня иммуноглобулинов основных классов в сыворотке крови, что позволит не пропустить ОВИН.

Список литературы / References

1. Cunningham-Rundles C. Common variable immune deficiency: Dissection of the variable. *Immunol Rev.* 2019 Jan;287(1):145-161. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12728>
2. O'Farrill-Romanillos PM, Herrera-Sánchez DA, Hernández-Fernández C, López-Rocha EG. Inmunodeficiencia común variable en adultos [Common immunodeficiency variable in adults]. *Rev Alerg Mex.* 2017 Oct-Dec;64(4):452-462. Spanish. DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v64i4.323>
3. Tam JS, Routes JM. Common variable immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 Jul-Aug;27(4):260-265. DOI: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3899>
4. Saikia B, Gupta S. Common Variable Immunodeficiency. *Indian J Pediatr.* 2016 Apr;83(4):338-344. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2038-x>
5. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood.* 2012 Feb 16;119(7):1650-1657. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-09-377945>
6. Ameratunga R. Assessing Disease Severity in Common Variable Immunodeficiency Disorders (CVID) and CVID-Like Disorders. *Front Immunol.* 2018 Sep 28;9:2130. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02130>
7. Sharma M, Dhaliwal M, Tyagi R, Goyal T, Sharma S, Rawat A. Microbiome and Its Dysbiosis in Inborn Errors of Immunity. *Pathogens.* 2023 Mar 27;12(4):518. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12040518>
8. Pellicciotta M, Rigoni R, Falcone EL, Holland SM, Villa A, Cassani B. The microbiome and immunodeficiencies: Lessons from rare diseases. *J Autoimmun.* 2019 Mar;98:132-148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.008>
9. Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, Bogaert D, Leavis HL. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends Immunol.* 2017 Mar;38(3):206-216. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.11.008>
10. Chawla S, Barman P, Tyagi R, Jindal AK, Sharma S, Rawat A, Singh S. Autoimmune Cytopenias in Common

Variable Immunodeficiency Are a Diagnostic and Therapeutic Conundrum: An Update. *Front Immunol.* 2022 Jun 20;13:869466.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.869466>

11. Knight AK, Radigan L, Marron T, Langs A, Zhang L, Cunningham-Rundles C. High serum levels of BAFF, APRIL, and TACI in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2007 Aug;124(2):182-189.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.04.012>

Информация об авторах / Information about the authors

Новикова Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Романива Оксана Александровна, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунопатологии, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@yandex.by

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>

e-mail: khoduleva@yandex.ru

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

Прокопович Светлана Сергеевна, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики, аллергологии и иммунологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Irina A. Novikova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2250-8318>

e-mail: ir-nov@yandex.ru

Aksana A. Ramaniva, Candidate of Medical Sciences, Immunologist, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3031-4214>

e-mail: romanivaok@yandex.by

Svetlana A. Khoduleva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 1 with a course of Endocrinology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4278-4328>

e-mail: khoduleva@yandex.ru

Natalia G. Kadochkina, Candidate of Medical Sciences, General Practitioner, Department of Allergology and Immunopathology, Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0549-3150>

e-mail: natkadok@gmail.com

Svetlana S. Prokopovich, Assistant Lecturer, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Allergology and Immunology, Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3329-911X>

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Прокопович Светлана Сергеевна

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Svetlana S. Prokopovich

e-mail: prokopovich.s1983@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 15.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 25.01.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024

УДК 616-018.2-024.84-08-039.57

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Клиническое наблюдение пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани в амбулаторной практике

Н. Н. Спода¹, О. Л. Никифорова², Д. С. Горбач², Н. В. Лин²

¹Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны,
г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Системные заболевания соединительной ткани представляют собой гетерогенную группу заболеваний с неясной этиологией, патогенез которых представлен аутоиммунным процессом, гетерогенной клинической картиной и переменным течением. Чаще всего в клинической практике встречаются классические варианты заболевания, не вызывающие трудностей в их верификации. Но у части пациентов присутствуют признаки, характерные для разных заболеваний соединительной ткани. Такое сочетание признаков получило название смешанного заболевания соединительной ткани, или «перекрестного синдрома» (Overlap-синдром). Полиорганный характер клинической картины заболевания представляет диагностическую трудность для клинициста и приводит к поздней постановке диагноза, малоэффективной терапии, инвалидизации пациента.

В статье представлен клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациента среднего возраста. Проведен анализ литературных источников, клинических данных, результатов лабораторных исследований.

Ключевые слова: смешанное заболевание соединительной ткани, клинический случай

Вклад авторов. Горбач Д.С.: обзор публикаций по теме статьи, подготовка текста статьи; Лин Н.В.: описание клинического случая, подготовка текста статьи; Никифорова О.Л.: обзор публикаций по теме статьи, клиническое наблюдение за пациентом, анализ данных статьи; Спода Н.Н.: клиническое наблюдение за пациентом, редактирование статьи, проверка критически важного содержания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Спода НН, Никифорова ОЛ, Горбач ДС, Лин НВ. Клиническое наблюдение пациента со смешанным заболеванием соединительной ткани в амбулаторной практике. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):129–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Clinical observation of a patient with mixed connective tissue disease in an outpatient practice

Natalya N. Spoda¹, Olga L. Nikiforova², Darya S. Gorbach², Nikolay V. Lin²

¹Gomel University Clinic - regional hospital for disabled people of the Great Patriotic War,
Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Systemic connective tissue diseases are a heterogeneous group of diseases with unclear etiology, the pathogenesis of which is represented by an autoimmune process, a heterogeneous clinical picture and a variable course. Classical variants of the disease that do not cause difficulties in their verification are most common in clinical practice. But some patients have signs characteristic of various connective tissue diseases. This combination of symptoms is called mixed connective tissue disease or “cross syndrome” (Overlap-syndrome). The multi-organ nature of the clinical picture of the disease presents a diagnostic difficulty for the clinician and leads to late diagnosis, ineffective therapy, and disability of the patient.

The article presents a clinical case of mixed connective tissue disease in a middle-aged patient. An analysis of literary sources, clinical data, and laboratory results was carried out.

Keywords: mixed connective tissue disease, clinical case

Author contributions. Gorbach D.S.: reviewing publications on the topic of the article, preparing of the text of the article; Lin N.V.: presenting the clinical case, preparing of the text of the article; Nikiforova O.L.: clinical observation of the patient, analysis of article data, editing of the text of the article; Spoda N.N.: editing of the text of the article, checking critical content.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Spoda NN, Nikiforova OL, Gorbach DS, Lin NV. Clinical observation of a patient with mixed connective tissue disease in outpatient practice. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(1):129–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-16>

Введение

Смешанное заболевание соединительной ткани (СЗСТ), или синдром Шарпа, — это системное заболевание соединительных тканей, характеризующееся сочетанием признаков системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии (ССД), полимиозита (ПМ), дерматомиозита (ДМ), ревматоидного артрита (РА) и наличием антител к растворимому ядерному рибонуклеопротеину (анти-U1-РНП) в высоких титрах [1–4].

Данных о СЗСТ в литературных источниках недостаточно. Так, на январь 2024 г. на ресурсе PubMed по ключевой фразе «Mixed connective tissue disease» обнаружено всего лишь 3153 статьи.

Частота встречаемости СЗСТ в мире составляет 1,9–3,8 на 100 тыс. населения. Соотношение женщин и мужчин, по данным разных авторов, колеблется от 3:1 до 16:1. Пик заболеваемости приходится на 28–48 лет [4]. Данные о распространенности СЗСТ в Республике Беларусь отсутствуют.

Смешанное заболевание соединительной ткани впервые было описано G. C. Sharp и соавт. в 1972 г. у пациентов с наличием высокого титра анти-U1-РНП антител в сыворотке крови и сочетанием клинической картины СКВ, ССД и ПМ [4, 5].

В последующем изучением СЗСТ как нозологической единицы занимались D. Alarcon-Segovia, R. Kasukawa, M. F. Kahn и S. Cappelli. За время наблюдения за пациентами с СЗСТ данными авторами был разработан ряд отличительных признаков, которые и легли в последующем в основу классификационных критериев диагностики данного заболевания.

Несмотря на исследования, проведенные в разных странах, патогенез заболевания до конца не изучен. СЗСТ относится к аутоиммунным заболеваниям с выработкой высоких титров анти-U1-РНП антител в сыворотке крови [6–8]. Alarcon-Segovia D. была предложена теория, согласно которой антитела анти-U1-РНП вызывают гибель Т-супрессоров, взаимодействуя с ними через Fc-рецепторы, что приводит к пролиферации Т-хелперов и активации В-лимфоцитов, за-

пуску аутоиммунных процессов [9]. У пациентов, страдающих СЗСТ, была выявлена генетическая предрасположенность, ассоциированная с HLA-DR4, HLA-DQB1 фенотипами. Частота определения этих антигенов у пациентов с СЗСТ составляет от 52 до 66 % по данным разных авторов [6, 7, 8].

Клинические проявления СЗСТ отличаются полиморфизмом и динамичностью. Для раннего периода заболевания характерны синдром Рейно и склеродактилия, в разгар заболевания — поражение легких, сердца, почек, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Синдром Рейно и склеродактилия опережают поражение висцеральных органов от нескольких месяцев до трех лет. Склеродактилия представлена в виде отека кистей, «сосискообразных» пальцев, также у части пациентов могут наблюдаться уплотнение кожи лица, дигитальные некрозы, телеангиэктазии, нарушение пигментации, эритематозная сыпь и фоточувствительность. К ранним симптомам СЗСТ относят поражение суставов и мышц, которое присутствует у 60–70 % пациентов и представлено в виде полиартралгии, артритов и миозитов (40–90 % пациентов) [2, 4].

Поражение легких выявляется у 85 % пациентов, является одной из причин смертности при СЗСТ и проявляется в виде фиброза, интерстициального поражения легких или легочной артериальной гипертензии [4, 10]. У 66–74 % пациентов при СЗСТ наблюдается вовлечение желудочно-кишечного тракта. Наиболее распространенным клиническим проявлением является дисфункция пищевода (нарушение моторики, рефлюкс). В литературных источниках также описаны случаи перфорации кишечника, энтеропатий, панкреатита, диареи и др. Частота поражения сердца варьирует от 13 до 65 %. Клинически поражение сердца представлено в виде перикардита, миокардита, нарушения ритма сердца и диастолической дисфункции левого желудочка. Поражение нервной системы у пациентов с СЗСТ встречается редко и проявляется в виде невралгии тройничного нерва, асептического менингита, психоза [2, 4, 6].

Изменения лабораторных показателей представлены в виде лейкопении, анемии хронического заболевания, гипергаммаглобулинемии, реже встречается тромбоцитопения [10].

В настоящее время не существует общепринятых диагностических критериев. Для диагностики СЗСТ используют критерии Sharp (1972), Alarcon-Segovia (1987), Kasukawa (1987) и Kahn (1989). Они отличаются своей чувствительностью и специфичностью. По данным K. J. John и соавт., наиболее чувствительными являются диагностические критерии Kasukawa, наибольшая специфичность у критериев Alarcon-Segovia и Kahn [11].

К диагностическим критериям Alarcon-Segovia относят серологический критерий (наличие анти-U1-РНП > 1:1600) и клинические критерии: отечность кистей, синовит, миозит, синдром Рейно и акросклероз с/без проксимальной склеродермии. Диагноз считается достоверным при наличии серологического и трех клинических критериев [5, 11, 12].

К диагностическим критериям Kahn также относят серологический критерий (наличие анти-U1-РНП > 1:1200) и следующие клинические критерии: синдром Рейно, синовиты, миозит и отечность пальцев. Диагноз считается достоверным при наличии серологического критерия, синдрома Рейно и двух из остальных трех клинических критериев.

Наличие анти-U1-РНП антител в сыворотке крови недостаточно для постановки диагноза СЗСТ, в симптоматике также должны присутствовать типичные клинические проявления [5, 11, 12].

Рандомизированные контролируемые исследования по поводу терапии СЗСТ не проводились. Целью терапии является контроль симптомов над теми клиническими проявлениями, которые присутствуют у пациента. Клинические проявления воспалительного характера (лихорадка, миозиты, артриты, кожная сыпь) поддаются терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и глюкокортикостероидами. Проявления склеродермического характера в виде склеродактилии, поражения пищевода, синдрома Рейно, интерстициального поражения легких требуют назначения цитостатической иммуносупрессивной терапии. Чаще из иммуносупрессивных препаратов используют циклофосфамид, циклоспорин, азатиоприн, метотрексат или лефлуноמיד [4]. В литературных источниках также описаны случаи применения генноинженерных биологических препаратов (ритуксимаб, тоцилизумаб) с умеренным положительным эффектом. Оценка эффективности данной группы препаратов в терапии СЗСТ затруднена из-за редкого наблюдения их применения [4].

Случай из клинической практики

Пациентка, женщина, 54 года, наблюдается в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника» (ГУЗ «ГЦГКП»), филиал № 12, с 2011 г. Из анамнеза жизни: вредные привычки отрицает, аллергоанамнез и наследственность не отягощены. В филиале № 12 ГУЗ «ГЦГКП» наблюдалась по поводу простудных заболеваний. У пациентки взято информированное согласие на публикацию случая ее болезни.

Анамнез заболевания: в январе 2011 г. пациентка обратила внимание на преходящий отек пальцев кистей, запястных, локтевых и плечевых суставов. По результатам обследования, проведенного в ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, выявлены следующие изменения: в общем анализе крови (ОАК) лейкоциты — $3,1 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 23 мм/ч, остальные показатели в пределах референсных значений; общий анализ мочи (ОАМ) без патологии; биохимический анализ крови (БАК): С-реактивный белок (СРБ) — 8 мг/л, остальные показатели в пределах нормальных величин. Рентгенологическая картина — без патологических изменений в суставах. Врачом-терапевтом ГУЗ «ГЦГКП» филиала № 12 пациентке был назначен НПВП (нимесулид 100 мг 2 раза в сутки после еды, курсом 5 дней), после приема которого она отметила улучшение самочувствия.

В мае 2011 г. у пациентки появились боли в мышцах, костях, скованность движений кистей и рук. Возобновился преходящий отек пальцев рук, запястных суставов (рисунок 1).

Пациентка была госпитализирована в отделение ревматологии учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (У «ГОКБ»). Методами лабораторной диагностики по выявлению антител к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA) были исключены ССД и СКВ. Пациентке был выставлен диагноз: «Недифференцированный артрит с поражением суставов кистей, ФК II». В период госпитализации получала гормональную терапию (преднизолон парентерально), терапию противомаларийным препаратом (гидроксихлорохин 400 мг 1 раз в сутки). После стационарного лечения ревматологом У «ГОКБ» назначено продолжить терапию гидроксихлорохином до 2 месяцев.

Лабораторные показатели крови: ОАК: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $200 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты — $2,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0 %, нейтрофилы — 64,9 %, лимфоциты — 33,1 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 25 мм/ч. В БАК был повышен СРБ — 12 мг/л, остальные показатели были в пределах нормы. По результатам лечения

пациентка отметила выраженное улучшение состояния: боли, скованность движений и отеки в суставах отсутствовали.

В период с июня 2011 по август 2013 г. пациентка жалоб не предъявляла.

В августе 2013 г. пациентка стала замечать преходящие пятна по всему телу. Пятна находились на теле 3–5 дней, после чего бесследно исчезали (рисунок 2).



Рисунок 1. Отек левой кисти, «сосискообразные» пальцы (фото из личного архива пациента)
Figure 1. Swelling of the left hand, "sausage-shaped" fingers in patient (patient's personal photo)



Рисунок 2. Многоформная экссудативная эритема на коже голеней (фото из личного архива пациента)
Figure 2. Exudative erythema multiforme on the skin of the legs in patient (patient's personal photo)

В ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, пациентка повторно прошла лабораторные исследования. Показатели ОАК, ОАМ и БАК в пределах нормальных значений, за исключением лейкоцитов, которые были в пределах от 3 до $4,5 \times 10^9/\text{л}$. На базе медицинской диагностической лаборатории «SYNLAB» пациентке был проведен скрининговый поиск аутоиммунных антител, результаты которого были следующими: антитела к экстрагируемым ядерным антигенам RNP/sm (анти-nRNP/sm, анти-U1-РНП антитела) — «+», антитела к U1-, U2-, U4-рибонуклеопротеинам (анти-sm) — «+», антитела к рибонуклеиновым кислотам (анти-RNP70) — «+», антитела к антигенам SS-A (анти-SS-A) — «+», остальные показатели антиядерных антител IgG дали отрицательный результат. Был выставлен диагноз «Серопозитивность по анти-nRNP/sm, анти-sm, анти-RNP70, анти-SS-A». Врачом-ревматологом пациентке рекомендовано динамическое наблюдение.

В 2014 г. на базе медицинской диагностической лаборатории «SYNLAB» было проведено повторное исследование на маркеры аутоиммунных заболеваний, по результатам которого наблюдалась положительная динамика: анти-sm — «-», анти-nRNP/sm — «-», анти-SS-A — «+». Лабораторные показатели находились в пределах референсных значений. Жалоб пациентка не предъявляла.

В 2014–2016 гг. ранее указанные симптомы отсутствовали, пациентка чувствовала себя хорошо.

В начале 2017 г. у пациентки появились онемение, покалывание и жжение пальцев рук. В У «ГОКБ» ей была проведена реовазография верхних конечностей с холодной пробой и пробой с нитроглицерином. Результат данной пробы был положительным, что свидетельствует о вазоспастическом характере повреждения сосудов верхних конечностей, выставлен диагноз «Синдром Рейно». С наступлением теплой поры года жалобы прекратились. Также в 2017 г. перенесла внегоспитальную левостороннюю полисегментарную пневмонию неуточненной этиологии, средней степени тяжести, неосложненную, ДН 0.

В 2018 г. на фоне сильного психоэмоционального стресса произошел рецидив заболевания в виде обострения всех предыдущих симптомов и появления новых (рисунок 3). В частности, впервые пациентка жаловалась на нарушение чувствительности пальцев левой руки. Впервые появилась реакция, подобная аллергической, на УФ-лучи, которая проявлялась пятнами малинового цвета в области локтевых и коленных суставов. Пятна проходили через несколько дней самостоятельно после пребывания на открытом солнце. Также у пациентки вновь появились переходящие отеки пальцев рук, жжение, покалывание, онемение пальцев рук, сильные боли в костях и скованность в движениях.



Рисунок 3. Многоформная экссудативная эритема на коже задней поверхности правой голени (фото из личного архива пациента)

Figure 3. Exudative erythema multiforme on the skin of the posterior surface of the right leg in patient (patient's personal photo)

В ГУЗ «ГЦГКП», филиале № 12, проведены лабораторные исследования крови. ОАК: эритроциты — $4,59 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 123 г/л, тромбоциты — $200 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,7 \times 10^9/л$, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0 %, нейтрофилы — 66,9 %, лимфоциты — 33,1 %, моноциты — 8 %, СОЭ — 28 мм/ч. ОАМ и БАК без патологии. Повторно был проведен поиск антинуклеарных антител IgG, все показатели дали отрицательный результат, за исключением анти-pRNP/sm — «+++». Рентгенологическая картина — патологические изменения в суставах на момент осмотра не выявлены. На основании анамнеза заболевания, имеющих клинических и лабораторных данных пациентке был выставлен диагноз «Смешанное заболевание соединительной ткани, хроническое течение. Полиартрит. Синдром Рейно. Лейкопения. Многоформная эксудативная эритема. Индуративный отек кистей». Врачом-ревматологом пациентке была назначена гормональная терапия: метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сутки; НПВП мелоксикам 15 мг 1 раз в сутки после еды.

Ежегодно, начиная с 2017 г., пациентка два раза в год переносила пневмонии.

В январе 2020 г. течение заболевания ухудшилось, пациентка отмечала большее количество пятен на теле. На коже конечностей множественная отечная цианотичная пятнистая сыпь по типу «кольцо в кольце», местами сливающаяся в дуги и гирлянды, с четкими границами и валикообразным краем, состоящим из отдельных гиперемированных папул, местами с петехиальным компонентом. Площадь поражения кожи достигла 15 %. После консультации дерматовенеролога учреждения «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер» (У «ГОККВД») пациентке была назначена аллергологическая проба, в результате которой была обнаружена гиперчувствительность к каптоприлу. Назначена антигистаминная терапия хлорпирамином 25 мг 3 раза в сутки. Без положительной динамики.

В марте–апреле 2021 г. пациентка перенесла пневмонию, ассоциированную с COVID-19-инфекцией в тяжелой форме. Во время лечения в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3») пациентка в течение двух недель находилась в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Здесь она находилась на кислородной поддержке (8 л/мин), получала противомикробную терапию: ванкомицин 500 мг 3 раза в сутки внутрь; инфузионную терапию: 1,5 л раствора Рингера 1 раз в сутки,

метилпреднизолон 8 мг 4 раза в сутки. После стабилизации состояния была переведена в терапевтическое отделение. За время нахождения в стационаре пациентка потеряла 8 кг массы тела. На момент выписки отмечала отсутствие пятен на теле и слизистых с апреля по август 2021 г. С августа 2021 г. пациентку беспокоили периодический сухой кашель и одышка при физической нагрузке. После дообследования пульмонологом учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» выставлен диагноз «Бронхоэктатическая болезнь средней доли правого легкого, локальный пневмофиброз в обоих легких. Хронический бронхит, стадия нестойкой ремиссии, ДНО».

В 2022 г. пациентка повторно амбулаторно перенесла пневмонию, из-за высоких показателей D-димеров (3600 нг/мл) врачом общей практики был назначен ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, на который у пациентки развилась аллергическая реакция в виде красных пятен диаметром 3 мм. Ввиду данных причин препарат врачом общей практики был отменен и назначена ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг 1 раз в сутки. Врачом-дерматовенерологом У «ГОККВД» пациентке повторно была проведена аллергологическая проба, по результатам которой была выявлена гиперчувствительность к каптоприлу, метотрексату, гидроксихлорохину, азатиоприну, нифедипину, ривароксабану, аскорбиновой кислоте, никотиновой кислоте, фолиевой кислоте.

На данный момент пациентку беспокоят выраженные боли в суставах, костях, появление пятен на коже, слизистых, сопровождающиеся чувством жжения, слабость, отеки лица, пальцев кистей, жжение, онемение пальцев рук (рисунок 4).

Учитывая незначительный результат от применения гормональной и противовоспалительной терапии, невозможность выполнения профессиональных обязанностей, пациентка была направлена на медико-реабилитационную экспертную комиссию, ей была установлена 2-я группа инвалидности.

В качестве пробного лечения на базе У «ГОКБ» пациентке проводился плазмаферез. Без выраженных клинических результатов.

В настоящий момент ежедневно пациентка принимает метилпреднизолон 4 мг 1 раз в сутки, нимесулид 100 мг 1 раз в сутки, лозартан 50 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловую кислоту 150 мг 1 раз в сутки.

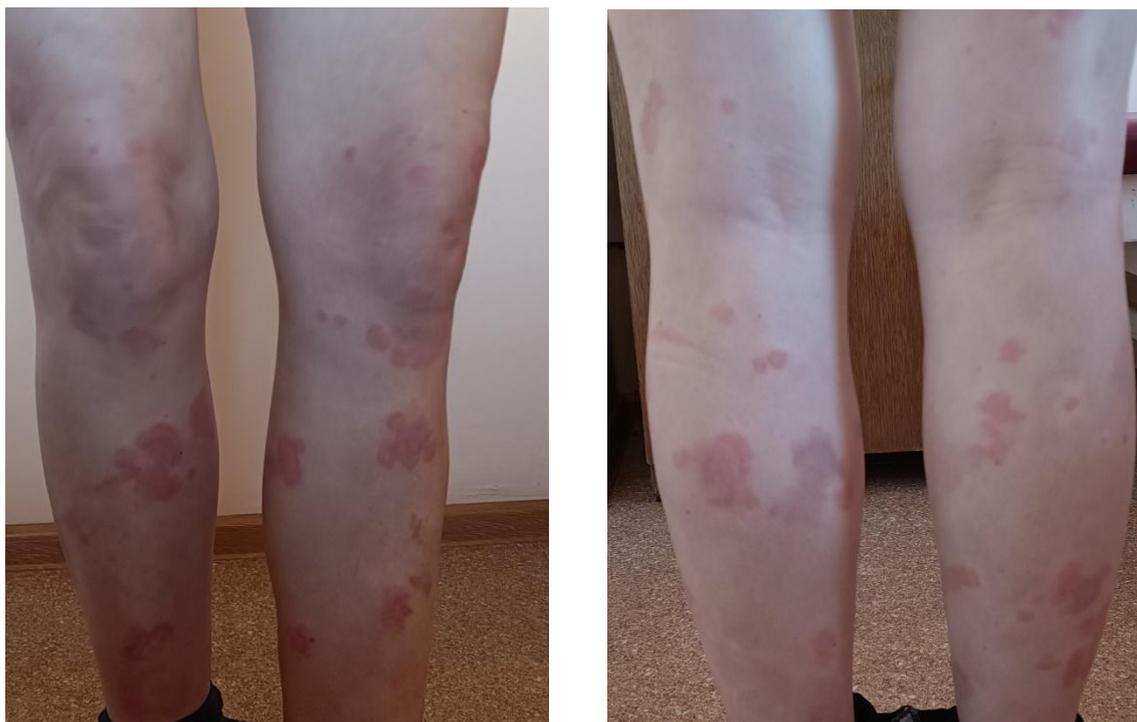


Рисунок 4. Многоформная экссудативная эритема на передней и задней поверхностях кожи голеней, бедер
Figure 4. Multifiform exudative erythema on the anterior and posterior surfaces of the skin of the legs and thighs in patient

Обсуждение

Первым клиническим проявлением заболевания у пациентки была отечность кистей и многоформная экссудативная эритема, впоследствии проявился синдром Рейно. После курса терапии глюкокортикостероидами и противомалярийным препаратом гидроксихлорохином у пациентки была достигнута стабилизация состояния с отсутствием клинических проявлений на три года. Повторное резкое возобновление всех ранее возникших симптомов и синдромов произошло на фоне пережитого пациенткой сильного психоэмоционального перенапряжения, при этом проводимая терапия была малоэффективной, что в конечном итоге привело к потере пациенткой трудоспособности.

Клиническая картина заболевания соответствует классическому проявлению СЗСТ, и выявленные у пациентки антинуклеарные антитела IgG в высоких титрах подтверждают диагноз.

Заключение

Описанный клинический случай расширяет представление об особенностях течения смешанного заболевания соединительной ткани у женщины среднего возраста с постепенным развитием патологического процесса и демонстрирует наглядно все трудности диагностики заболевания на начальных этапах его развития.

Смешанное заболевание соединительной ткани — это редкое заболевание, у которого до сих пор отсутствуют унифицированные классификационные критерии и нет четкой клинической картины (проявляется сочетанием отдельных признаков системной красной волчанки, системной склеродермии, ревматоидного артрита, полимиозита), поэтому очень важно продолжать дальнейшие исследования данной патологии.

Список литературы / References

1. Бубневич Т.Е., Зарянкина А.И., Ивкин С.С. Системные заболевания соединительной ткани у детей и подростков: учеб.-метод. пособие для студентов 4-6 курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, субординаторов-педиатров, врачей общей практики, педиатров, кардиоревматологов, слушателей курсов повышения

квалификации и переподготовки. Гомель: ГомГМУ, 2018. 52с. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3946>

Bubnevich TE, Zaryankina AI, Ivkina SS. Systemic diseases of connective tissue in children and adolescents: educational method. a manual for 4-6 year students of all faculties of higher

medical education institutions, subordinate pediatricians, general practitioners, pediatricians, cardio-rheumatologists, students of advanced training and retraining courses. Gomel: GomSMU, 2018. 52p. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://elib.gsmu.by/handle/GomSMU/3946> (In Russ.).

2. Алекперов Р.Т. Смешанное заболевание соединительной ткани, недифференцированное заболевание соединительной ткани и перекрестные синдромы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(5):435-444. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>

Alekperov RT. Mixed connective tissue disease, undifferentiated connective tissue disease and overlap syndromes. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(5):435-444. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-022>

3. Башкуева Е.В., Батудаева Т.И. Overlap-синдром в клинической ревматологической практике. Вестник БГУ. Медицина и фармация. 2018;(1):17-26. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/overlap-sindrom-v-klinicheskoy-revmatologicheskoy-praktike>

Bashkueva EV, Batudaeva TI. Overlap syndrome in clinical rheumatological practice. *Bulletin of BSU. Medicine and pharmacy*. 2018;(1):17-26. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/overlap-sindrom-v-klinicheskoy-revmatologicheskoy-praktike> (In Russ.).

4. Шаяхметова Р.У., Ананьева Л.П. Смешанное заболевание соединительной ткани. *Современная ревматология*. 2019;13(1):11-18. DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>

Shayakhmetova RU, Ananyeva LP. Mixed connective tissue disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):11-18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-1-11-18>

5. Макарова Т.П., Вахитов Х.М., Сабирова Д.Р., Садыкова Д.И., Хуснутдинова Л.Р., Фирсова Н.Н. и др. Эволюция смешанного заболевания соединительной ткани у ребенка 7 лет: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020;19(3):214-219. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2117>

Makarova TP, Vakhitov KhM, Sabirova DR, Sadykova DI, Khusnutdinova LR, Firsova NN, et al. Evolution of Mixed Connective Tissue Disease in 7 Years Old Child: Clinical Case. *Current Pediatrics*. 2020;19(3):214-219. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i3.2117>

6. Верхотин А.А., Сайковский Р.С., Лесняк В.Н. Клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани. *Клиническая практика*. 2012;9(1):46-52. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani>

Verkhotin AA, Saikovskiy RS, Lesnyak VN. Clinical case of mixed connective tissue disease. *Clinical practice*. 2012;9(1):46-

52. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani> (In Russ.).

7. Ахмедов В.А., Кузовкин А.Н., Заблоцкая А.А., Сезина И.А., Чупина А.А. Редкий клинический случай смешанного заболевания соединительной ткани у пациентки среднего возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;(1):111-113. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkiy-klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani-u-patsientki-srednego-vozrasta>

Akhmedov VA, Kuzovkin AN, Zablotskaya AA, Sezina IA, Chupina AA. A rare clinical case of mixed connective tissue disease in a middle-aged patient. *Siberian Medical Journal*. 2015;(1):111-113. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/redkiy-klinicheskoy-sluchay-smeshannogo-zabolevaniya-soedinitelnoy-tkani-u-patsientki-srednego-vozrasta>

8. Муквич Е.Н., Бельская Е.А., Петренко Л.Б., Людвик Т.А. Смешанное заболевание соединительной ткани в практике детского кардиоревматолога. *Здоровье ребенка*. 2015;65(5):119-124. [дата обращения 2024 январь 07]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/smehannoe-zabolevanie-soedinitelnoy-tkani-v-praktike-detskogo-kardiorevmatologa>

Mukvich EN, Belskaya EA, Petrenko LB, Lyudvik TA. Mixed connective tissue disease in the practice of a pediatric cardioreumatologist. *Child's health*. 2015;65(5):119-124. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/smehannoe-zabolevanie-soedinitelnoy-tkani-v-praktike-detskogo-kardiorevmatologa>

9. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, et al. Autoantibodies Associated with Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? *Front Immunol*. 2018;9:541. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00541>

10. Sapkota B, Al Khalili Y. Mixed Connective Tissue Disease. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [date of access 2024 January 07]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542198/>

11. John KJ, Sadiq M, George T, Gunasekaran K, Francis N, Rajadurai E, et al. Clinical and Immunological Profile of Mixed Connective Tissue Disease and a Comparison of Four Diagnostic Criteria. *Int J Rheumatol*. 2020;2020:9692030. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/9692030>

12. Tanaka Y, Kuwana M, Fujii T, Kameda H, Muro Y, Fujio K, et al. 2019 Diagnostic criteria for mixed connective tissue disease (MCTD): From the Japan research committee of the ministry of health, labor, and welfare for systemic autoimmune diseases. *Mod Rheumatol*. 2021;31(1):29-33. DOI: <https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1709944>

Информация об авторах / Information about the authors

Спода Наталья Николаевна, заведующий терапевтическим отделением № 2, У «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6236-8164>

e-mail: ann.spoda@gmail.com

Никифорова Ольга Леонидовна, старший преподаватель кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Natalya N. Spoda, Head of the Therapeutic Department No. 2 of the Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6236-8164>

e-mail: ann.spoda@gmail.com

Olga L. Nikiforova, Senior Lecturer at the Department of Outpatient Therapy and General Medicine with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Горбач Дарья Сергеевна, студент лечебного факультета, группа Л-518, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3264-5167>

e-mail: dashagorbach2002@gmail.com

Лин Николай Витальевич, студент лечебного факультета, группа Л-518, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3332-2203>

e-mail: Nikolay.lin@mail.ru

Darya S. Gorbach, Student of the Medical Faculty of group 518, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3264-5167>

e-mail: dashagorbach2002@gmail.com

Nikolay V. Lin, Student of the Medical Faculty of group 518, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3332-2203>

e-mail: Nikolay.lin@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Никифорова Ольга Леонидовна

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 11.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.01.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024

УДК 616.324-007.61-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-17>

Агрессивное течение гиперплазии язычной миндалины

И. Д. Шляга, М. О. Межейникова, Н. П. Челебиева, И. П. Главацкая,
Г. В. Тищенко, А. А. Сухарев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье описан клинический случай атипичного агрессивного течения микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины с пролиферативными изменениями глоточной, небных миндалин. Изложены особенности этиологии, патогенеза, трудностей диагностики и продемонстрирован эффективный метод лечения данной патологии. Опираясь на клинический опыт, нужно отметить, что распространенность заболеваний язычной миндалины значительно выше, чем их выявляемость. Это связано с ее анатомо-топографическими и морфологическими особенностями расположения и строения, а также с относительной трудностью осмотра (высокий глоточный рефлекс), необходимостью владения врачом-специалистом техниками гипотарингоскопии и отсутствием четкого алгоритма клинического обследования таких пациентов.

Ключевые слова: патология глоточно-лимфатического кольца Пирогова – Вальдейера, хронические заболевания глотки, гипертрофия глоточной миндалины, гипертрофия язычной миндалины, микоз глотки, СО₂-лазер, патологогистологическое исследование, гистохимия

Вклад авторов. Шляга И.Д., Межейникова М.О., Челебиева Н.П., Главацкая И.П., Тищенко Г.В., Сухарев А.А.: концепция и постановка предварительного диагноза, сбор материала по клиническому случаю, редактирование, обсуждение симптомов и проявлений болезни, описание самого клинического случая, обзор публикаций по теме статей, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Шляга ИД, Межейникова МО, Челебиева НП, Главацкая ИП, Тищенко ГВ, Сухарев АА. Агрессивное течение гиперплазии язычной миндалины. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):138–147. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-17>

Clinical case of aggressive course of hyperplasia of the lingual tonsil

Irina D. Shlyaga, Maryna O. Miazheynikava, Natallia P. Cheliabiyeva,
Iryna P. Hlavatskaya, Grigorii V. Tishchenko, Alexey A. Suharev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

The article describes a clinical case of atypical aggressive progression of mycosis-associated hyperplasia of the lingual tonsil with proliferative changes in the pharyngeal and palatine tonsils. The features of etiology, pathogenesis, diagnostic challenges, and an effective treatment method for this pathology are presented. Based on clinical experience, it is important to note that the prevalence of lingual tonsil diseases is significantly higher than their detectability. This is attributed to its anatomical-topographical and morphological characteristics of location and structure, as well as the relative difficulty of examination (due to a high pharyngeal reflex), the need for the specialist physician to master hypopharyngoscopy techniques, and the lack of a clear algorithm for clinical examination of such patients.

Keywords: pathology of Pirogov-Valdeyer pharyngeal lymphoid ring, chronic throat diseases, hypertrophy of the pharyngeal tonsil, hypertrophy of the lingual tonsil, pharyngeal mycosis, CO₂ laser, pathohistological study, histochemistry

Author contributions. Shlyaga I.D., Miazheynikava M.O., Cheliabiyeva N.P., Hlavatskaya I.P., Tishchenko G.V., Suharev A.A.: conception and preliminary diagnosis, collection of material for the clinical case, editing, discussion of symptoms and manifestations of the disease, description of the clinical case, review of publications on the topic of the article, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Funding source: The research was conducted without sponsorship support.

For citation: Shlyaga ID, Miazheynikava MO, Cheliabiyeva NP, Hlavatskaya IP, Tishchenko GV, Suharev AA. Clinical case of aggressive course of hyperplasia of the lingual tonsil. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):138–147. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-17>

© И. Д. Шляга, М. О. Межейникова, Н. П. Челебиева, И. П. Главацкая, Г. В. Тищенко, А. А. Сухарев, 2024

Введение

Язычная миндалина располагается у корня языка и входит в состав лимфоэпителиального глоточного кольца Вальдейера – Пирогова, которое относится к периферическому органу иммунной системы [1–2]. Несмотря на имеющуюся достаточно полную информацию о структурной организации нёбных и глоточной миндалин, язычная миндалина остается малоизученной [2].

Все лимфоэпителиальное глоточное кольцо рассматривается как важнейший периферический орган иммунной системы, который активно участвует в реакциях клеточного и гуморального иммунитета. Миндалины имеют специфическую структуру, которая позволяет им одновременно защищать слизистую оболочку верхних дыхательных путей и выполнять функцию органа лимфопоэза. Согласно современным представлениям, в миндалинах В-лимфоциты принимают активное участие в продукции секреторного иммуноглобулина А (IgA), в частности его активной димерной формы (которая и принимает непосредственное участие в защите слизистой оболочки), а также IgM и IgG; Т-лимфоциты обладают цитотоксическим действием [3].

Распространенность заболеваний язычной миндалины значительно выше, чем их выявляемость. Это связано с ее анатомо-топографическими и морфологическими особенностями расположения и строения, а также с относительной трудностью осмотра (высокий глоточный рефлекс), необходимостью владения врачом-специалистом техниками гипотонической ларингоскопии и отсутствием четкого алгоритма клинического обследования таких пациентов [4].

По мнению многих авторов, причину гиперплазии язычной миндалины следует искать прежде всего во врожденной предрасположенности к этой аномалии развития, которая активизируется благодаря анатомическому расположению IV миндалины, лежащей на воздухоносном и пищевом пути, постоянной ее травматизацией грубой, горячей и острой пищей. Среди наиболее частых причин можно выделить влияние вируса Эпштейна – Барр, викарное увеличение после хирургического удаления других элементов кольца Пирогова – Вальдейера (тонзиллэктомия, аденотомия), гастроэзофагеальный рефлюкс [5].

Различают две формы гипертрофии язычной миндалины: лимфоидную и сосудисто-железистую. Первая возникает из-за влияния воспалительного процесса в нёбных миндалинах, который распространяется и на язычную миндалину, нередко проявляющийся ее воспалением. Гипертрофия лимфоидной ткани язычной миндалины возникает как компенсаторный процесс после удаления нёбной миндалины. Вторая форма

гипертрофии возникает в результате венозных сосудистых сплетений и увеличения числа слизистых желез. Одновременно происходит уменьшение объема лимфоаденоидной ткани. Эта форма гипертрофии язычной миндалины чаще всего встречается у пациентов с заболеваниями пищеварительной системы, а также у лиц, по роду профессиональной деятельности которых возникает необходимость в повышении внутригрудного давления (певцы, ораторы, музыканты на духовых инструментах, стеклодувы) [5].

В настоящий период времени патология миндалин связана с экологическим неблагополучием среды жизни человека, возрастанием иммунодефицитов с компенсаторным увеличением лимфоидных образований, нарастанием числа лимфотропной вирусной инфекции. Значительная распространенность патологических состояний лимфоидной ткани глотки и их осложнения, приводящие к выраженным расстройствам функционирования других органов и систем, представляют собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему [3].

Наличие гиперплазии и хронического воспаления язычной миндалины может вызывать неприятные ощущения в горле, сухой кашель, периодические боли, затруднение при глотании и дыхании, ошибочно принимаемые за проявление фарингита, служить причиной патологического храпа и остановок дыхания во сне, а также оказывать влияние в качестве очага инфекции на возникновение и течение системных заболеваний организма [4, 6, 7].

Почти у 1/4 пациентов с хроническим фарингитом выявляется патологическое состояние лимфоидной ткани в области корня языка [4]. Таким образом, интерес к лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, повышается и как к периферическим органам иммунной системы, и как к частым локальным очагам инфекции [2, 8].

Одним из самых распространенных способов лечения гиперпластических процессов в глотке является хирургический. На современном этапе развития медицины наиболее актуальным и физиологически оправданным методом хирургического воздействия на структуры глотки является карбондиоксидный (CO₂) лазер. Первый лазер, созданный в 1964 г. Пателом Кумаром, до сих пор остается наиболее востребованным. Это самый мощный из всех используемых в медицине лазеров [9]. Дальнейшие десятилетия характеризуются активным изучением CO₂-лазера при терапии доброкачественных и злокачественных опухолей головы и шеи. Несмотря на достаточно длительную историю его развития, до настоящего времени имеется лишь незначительное коли-

чество публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвященных применению CO₂-лазера в аспекте фарингохирургии [9].

В то же время частота фарингитов грибковой этиологии — фарингомикозов (ФМ) — растет с каждым годом. За последние 15 лет частота фарингомикозов в структуре инфекционных поражений глотки и миндалин составила 30 %. Потенциальными возбудителями микозов являются более 400 видов грибов. Наиболее часто встречаются представители рода *Candida* (93–97 % по разным данным): *C. albicans* — у 39 % больных, *C. tropicalis* — у 12 %, *C. krusei* — у 9 %, *C. pseudotropicalis* — у 4 %, *C. glabrata* — у 4 %, другие виды *Candida spp.* — у 32 % больных. В 3 % случаев основным возбудителем служит плесень [10].

Таким образом, микоз-ассоциированная гиперплазия язычной миндалины с пролиферативными изменениями глоточной и небных миндалин на сегодняшний день является довольно распространенной патологией в оториноларингологической практике, что требует от врача-клинициста осведомленности об этиологии, клинике, диагностике и лечении данной патологии.

Случай из клинической практики

Пациентка Ю., 65 лет, жительница г. Гомеля, начиная с 2019 г. неоднократно госпитализировалась для обследования и лечения в оториноларингологическое (ЛОР) отделение учреждения «Гомельская областная клиническая больница» (У «ГОКБ»). При поступлении пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт и чувство инородного тела в горле, затруднение глотания пищи, что

вызывало у нее беспокойство начиная с 2017 г. Многократно проходила курсы антибактериальной, противовоспалительной терапии. Эффект от проводимого лечения был временным и нестойким. В июле 2019 г. состояние пациентки ухудшилось (появились жалобы на затруднение дыхания), что потребовало госпитализации в ЛОР-отделение У «ГОКБ» для дообследования и определения дальнейшей тактики ведения пациентки. Во время ее нахождения в стационаре был выполнен ряд исследований.

Для более точной визуализации ЛОР-органов была проведена видеооптическая эндоскопическая риноскопия и ларингоскопия. В результате исследования обнаружены гипертрофия глоточной и язычной миндалин; новообразование носоглотки, гортаноглотки. Этот факт требовал проведения дополнительного исследования для дифференциальной диагностики патологии лимфоидных структур глотки между гиперпластическим и лимфопролиферативным процессами.

Учитывая, что самым информативным методом дифференциальной диагностики лимфопролиферативного заболевания является патологогистологическое исследование лимфоидной ткани, пациентке была выполнена биопсия глоточной и язычной миндалин. Материал был направлен на патологогистологическое исследование в патологоанатомическое отделение общей патологии № 1. В результате проведенного исследования выявлено (патологогистологическое заключение № 56436-38, № 56439-41 от 01.10.2019): фиброэпителиальные лоскуты с гиперплазированной лимфоидной тканью (рисунок 1).

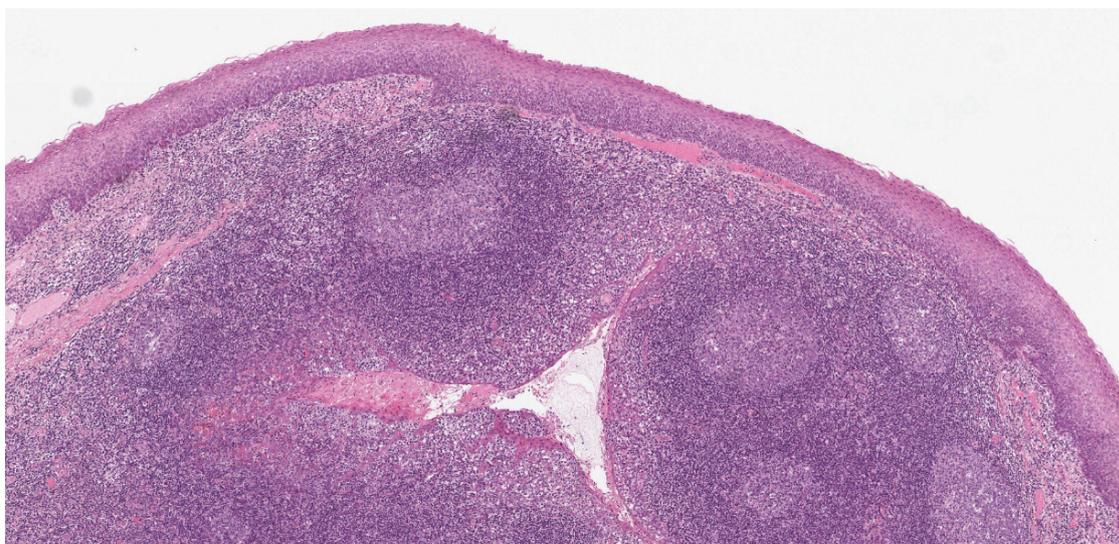


Рисунок 1. Фиброэпителиальный лоскут с гиперплазированной лимфоидной тканью.

Окраска гематоксилином и эозином, ×20

Figure 1. Fibroepithelial flap with hyperplastic lymphoid tissue.

Hematoxylin and eosin staining, ×20

Для исключения опухолевого процесса в области шеи выполнена компьютерная томография (КТ) шеи с контрастом от 04.10.2019, где были выявлены мягкотканые образования носоглотки, ротоглотки с равномерным накоплением кон-

трастного вещества; увеличение шейных и поднижнечелюстных лимфатических узлов (рисунки 2 и 3). Данная КТ-картина может соответствовать гипертрофии лимфоидной ткани глоточного кольца.

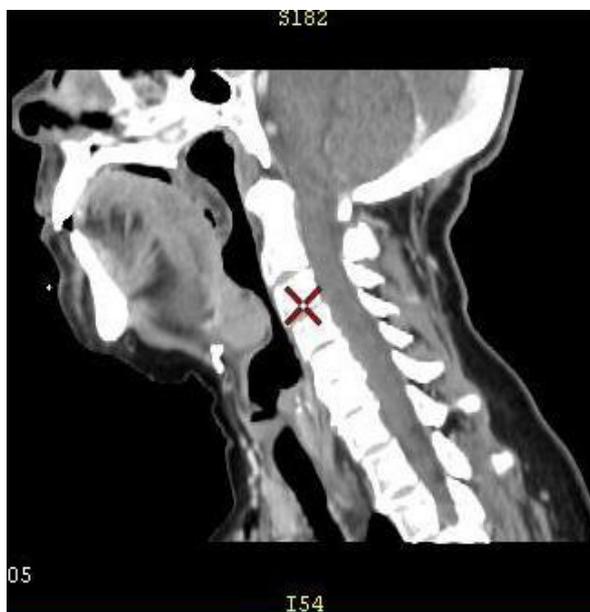


Рисунок 2. КТ мягких тканей шеи пациентки Ю. в сагиттальной проекции
Figure 2. CT scan of the soft tissues of the neck of patient Y. in the sagittal projection



Рисунок 3. КТ мягких тканей шеи пациентки Ю. в аксиальной проекции
Figure 3. CT scan of the soft tissues of the neck of patient Y. in the axial projection

С целью поиска метастазов опухолевого процесса в области шеи 14.10.2019 выполнено КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости. Обнаружены немногочисленные субплевральные очаговые образования в легких с двух сторон. Незначительно выраженная гепатоспленомегалия. Косвенные признаки портальной гипертензии (расширена селезеночная вена). Данных о гиперплазии лимфоузлов на уровне исследования не выявлено.

С учетом жалоб пациентки, длительности данных анамнеза, данных инструментальных методов исследования (видеооптической риноскопии и ларингоскопии), результатов патологогистологических заключений биопсийных образцов лимфоидной ткани глоточной и язычной миндалин, рентгенологических методов диагностики (КТ шеи с контрастом, КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости) и после дополнительного пересмотра стекол и блоков патологогистологических заключений № 56436-38, № 56439-41 от 01.10.2019 в учреждении «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», опираясь на приказ Минздрава № 572 от 28.04.2022 «О порядке проведения раннего выявления предопухолевых заболеваний и злокачественных новообразований головы и шеи, ранней диагностики опухолей головы и шеи», у пациентки был исключен лимфопролиферативный процесс на момент обращения.

Следующим этапом диагностического исследования являлся поиск возможных причин гиперплазии язычной и глоточной миндалин. Базируясь на результатах вышеизложенных исследований, можно предположить факт наличия хронического воспаления язычной и глоточной миндалин. Поэтому был проведен ряд диагностических исследований для поиска первичного этиологического фактора. Лабораторные показатели по данным лаборатории У «ГОКБ» в пределах нормы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови); иммуноферментный анализ (ИФА) ВИЧ, реакция Вассермана (RW) отрицательные.

Для исключения эндокринологической природы гиперплазии глоточной миндалин у пациентки на базе ЛОР-отделения У «ГОКБ» взяты гормоны щитовидной железы: TSH: 1,57 мЕд/л; FT4: 20,69 нмоль/л; А-ТРО: 441,1 Ед/мл. Также было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ) от 08.10.2019, обнаружены ультразвуковые признаки аутоиммунного тиреоидита. Учитывая УЗИ-изменения ЩЖ, была назначена консультация эндокринолога, после чего был выставлен диагноз «Первичный гипотиреоз» и подобрано адекватное лечение с использованием левотироксина 50/75 мг через день.

В декабре 2019 г. пациентка Ю. обратилась в профессорско-консультативный центр (ПКЦ) учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (УО «ГомГМУ») с жалобами на дискомфорт, чувство инородного тела в горле, затруднения при глотании пищи и дыхании, периодически возникающую головную боль, слабость. После проведенной консультации выставлен диагноз «Гиперплазия глоточной миндалины 2–3-й степени. Гиперплазия язычной миндалины». Рекомендована госпитализация в ЛОР-отделение У «ГОКБ» для планового хирургического лечения. После поступления пациентки в ЛОР-отделение этого учреждения ей было выполнено удаление новообразования носоглотки под эндоскопическим контролем. Послеоперационный материал направлен на патологогистологическое исследование. В процессе оперативного вмешательства выполнена эндоскопическая видеооптическая гипотарингоскопия. Обнаружена увеличенная язычная миндалина. Взята биопсия язычной миндалины. В результате проведенного патологогистологического исследования от 06.12.2019 (№ 73873-75, № 73876-79) обнаружены гиперплазия лимфоидной ткани, фибропапиллома с прилежащей гиперплазированной лимфоидной тканью.

В апреле 2021 г. пациентка Ю. обратилась в ПКЦ УО «ГомГМУ», так как у нее не только сохранились вышеизложенные жалобы, но и появилось чувство «першения и щекотания». После проведенной фарингоскопии были обнаружены белесоватые налеты на слизистой оболочке (СО) глотки. Выставлен диагноз «Гиперплазия язычной миндалины, фарингомикоз». Пациентка была госпитализирована в ЛОР-отделение У «ГОКБ» для дообследования. Учитывая наличие клинических признаков фарингомикоза, пациентке был назначен общий анализ крови (ОАК). По результатам ОАК от 16.04.2021: СОЭ — 26 мм/ч, лейкоциты — $16,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,17 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 132 г/л, гематокрит — 0,307, тромбоциты — $194 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные — 6 %, нейтрофилы сегментоядерные — 80 %, эозинофилы — 0 %, моноциты — 8 %, лимфоциты — 5 %; от 20.04.2021: СОЭ — 54 мм/ч, лейкоциты — $10,39 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,54 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 149 г/л, гематокрит — 0,4, тромбоциты — $206 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы палочкоядерные — 4 %, нейтрофилы сегментоядерные — 72 %, эозинофилы — 1 %, моноциты — 2 %, лимфоциты — 21 %. При объективной оценке лейкоцитарной формулы во внимание принимаются лейкоцитоз, повышение СОЭ и повышение суммарного процентного содержания

нейтрофилов сверх нормальных показателей, что указывает на возможность наличия в организме воспалительного процесса, что может подтверждать наличие грибковой инфекции в глотке. Однако учитывая повышенные показатели СОЭ, что может быть косвенным признаком опухолевого процесса, было принято решение о проведении дополнительной биопсии из гортаноглотки под эндоскопическим контролем от 15.04.2021 с последующим патологогистологическим исследованием биопсийного материала. В результате проведенного исследования (№ 23550-52) получен фрагмент миндалина с лимфо-фоликулярной и фиброэпителиальной гиперплазией, слюнными железами и большим количеством грибов рода *Candida*. Учитывая клинические данные (белесоватые налеты на СО глотки), данные анамнеза (длительное течение), а также данные патологогистологического заключения № 23550-52 от 15.04.2021 (с лимфо-фоликулярной и фиброэпителиальной гиперплазией, слюнными железами и большим количеством грибов рода *Candida*. Очаговый фолликулярный стромальный сиало-денит) биопсийного образца язычной миндалины, выставлен диагноз «Микоз-ассоциированная гиперплазия язычной миндалины». Нужно отметить, что патологогистологический метод идентификации микоза глотки является одним из самых информативных, а иногда единственным методом выявления фарингомикоза, что может быть свидетельством скрытого течения микоза глотки у лиц с указанной патологией, с возможной устойчивостью к традиционной антимикотической терапии.

Учитывая вышеизложенное, пациентке был проведен курс противогрибкового лечения (нистатин 500 000 ЕД — по 1 таблетке внутрь 3 раза в день в течение 14 дней, итраконазол 100 мг — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 14 дней). Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациентка выписана с улучшением на фоне проведенной противогрибковой терапии.

Определенный интерес вызывает тот факт, что после проведенного курса антимикотической терапии пациентка перестала жаловаться на дискомфорт, чувство инородного тела в горле; затруднения при глотании пищи и дыхании, на чувство першения и щекотания.

Однако спустя длительный период ремиссии, у пациентки появились прежние жалобы, что заставило ее обратиться вновь в ПКЦ УО «ГомГМУ», после чего с целью динамического наблюдения и оценки имеющегося статуса пациентка Ю. 28.02.2022 была госпитализирована в оториноларингологическое отделение У «ГОКБ». На момент госпитализации ее особенно беспокоили затруднение дыхания и проглатывания твер-

дой пищи. При проведении ЛОР-осмотра было установлено значительное увеличение гиперплазированной язычной миндалины, обтурирующей вход в гортань и в пищевод. В результате выставлен диагноз «Гиперплазия язычной миндалины. Стеноз гортани 2–3-й степени». Было принято решение о дообследовании пациентки для проведения планового хирургического лечения, после чего выполнены КТ шеи и КТ-ангиография от 14.03.2022 для исключения лимфопролиферативного заболевания глотки и КТ-визуализации органов шеи. В результате проведенных исследований обнаружена КТ-картина гипертрофии язычной и небных миндалин. Однако 21.03.2022 у пациентки была зафиксирована отрицательная динамика состояния функции дыхания и глотания, в этот же день пациентке была выполнена нижняя трахеостомия под эндотрахеальным наркозом для восстановления функции дыхания. Во время выполнения данной манипуляции была взята биопсия язычной миндалины с целью исключения наличия у пациентки лимфопролиферативного заболевания глотки под контролем прямой ларингоскопии. Послеоперационный период протекал без особенностей, дыхание через трахеостомическую трубку не нарушено. Назогастральный зонд установлен 22.03.2022, питание через назогастральный зонд удовлетворительное. После получения результатов патологогистологического исследования биопсийного материала № 18870-76 от 21.03.22 (гиперплазия лимфоидной ткани) в послеоперационном периоде выполнена видеооптическая ларингоскопия от 30.03.2022, которая показала, что вход в гортань субтотально обтурирован гиперплазированной лимфоидной тканью. В результате проведенных исследований был выставлен диагноз «Гиперплазия язычной миндалины, микоз-ассоциированная гиперплазия. Хронический стеноз гортани 2-й степени. Канюленоситель». После проведенной системной антимикотической (нистатин 500 000 ЕД — по 1 таблетке внутрь 3 раза в день в течение 14 дней, итраконазол 100 мг — по 1 таблетке 1 раз в день в течение 14 дней), антибактериальной терапии (цефазолин по 1000 мг внутривенно капельно 2 раза в день 14 дней), терапии глюкокортикостероидами (дексаметазон по схеме 12 мг — 8 мг — 8 мг — 4 мг — 4 мг внутривенно капельно 1 раз в день) проведено удаление трахеостомической трубки и назогастрального зонда от 07.04.2022. Состояние после их удаления удовлетворительное.

На протяжении двух месяцев за состоянием пациентки осуществлялся динамический контроль путем ее явки два раза в месяц в ЛОР-отделение У «ГОКБ» для проведения ЛОР-осмотра, видеооптической ларингоскопии с последующей

биопсией. С учетом агрессивного течения микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины с быстрым ростом лимфоидной ткани, обтурирующей дыхательные и пищеварительные пути, непродолжительных периодов ремиссии после стандартных методов лечения данного заболевания принято решение о проведении современного хирургического вмешательства с использованием CO₂-лазера.

В рамках международной конференции, посвященной вопросам предраковых заболеваний гортани и гортаноглотки, была выполнена показательная операция с участием профессора, доктора медицинских наук, руководителя научно-клинического отдела заболеваний верхних дыхательных путей, заведующего отделением заболеваний гортани Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-клинический центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства» России И.И. Нажмудиного: удаление новообразования глотки (гиперплазированной язычной миндалины) CO₂-лазером под эндотрахеальным наркозом от 17.06.2022. При выполнении трансоральной лазерной резекции язычной миндалины был использован CO₂-лазер производства фирмы

«Lumenis» (Израиль) с длиной волны 10,6 мкм в виде направленного фокусного луча в повторяющемся режиме (repeated mode) с мощностью волны 10–12 Вт. В качестве метода подведения луча была использована рукоятка (handpiece), которая, на наш взгляд, дает максимальную маневренность по сравнению с другими средствами (микроманипулятор и т. д.) [16]. С помощью вышеуказанного оборудования под контролем зрения произведено удаление гиперплазированного участка язычной миндалины. Послеоперационный период протекал без особенностей. Послеоперационный материал был направлен на патологогистологическое исследование в патологоанатомическое отделение общей патологии № 1. Учитывая полученные результаты заключительного патологогистологического исследования № 40040-43 от 24.06.2022 (гиперплазия лимфоидной ткани с хроническим воспалением, покрытая многослойным плоским эпителием (МПЭ) с дистрофическими изменениями (рисунок 4)), а также обобщая вышеизложенные данные диагностики, можно выставить окончательный диагноз «Микоз-ассоциированная гиперплазия язычной миндалины, агрессивная форма течения».

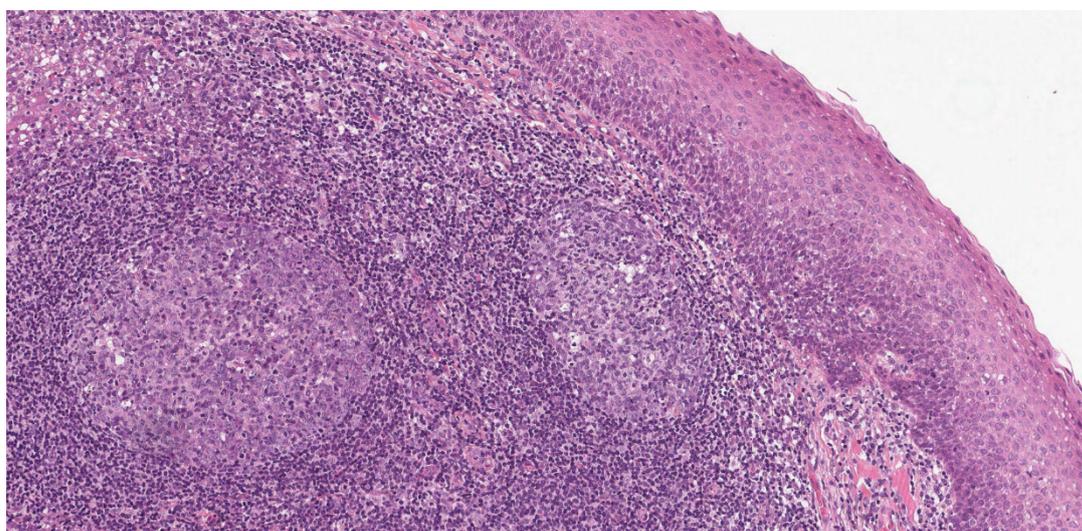


Рисунок 4. Гиперплазия лимфоидной ткани с хроническим воспалением, покрытая МПЭ с дистрофическими изменениями. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Figure 4. Hyperplasia of lymphoid tissue with chronic inflammation, covered with squamous epithelium with dystrophic changes. Hematoxylin and eosin staining, ×400

Применение CO₂-лазера с целью дезинтеграции, сокращения объема миндалины и элиминация очага воспаления [4, 10] позволило не только удалить гиперплазированную язычную миндалину, но и положительно повоздействовать на хронический очаг воспаления в гортаноглотке (в том числе грибкового генеза), что способство-

вало благоприятному течению послеоперационного периода. Пациентка Ю. по окончании обследования и лечения выписана с положительной динамикой в соматически удовлетворительном состоянии, с восстановлением функции дыхания и глотания от 21.06.2022г. В настоящий момент пациентка жалоб не предъявляет и находится

в ремиссии под динамическим наблюдением ЛОР-врача, терапевта, эндокринолога, гастроэнтеролога.

Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует важность своевременной и качественной диагностики заболеваний глотки (микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины), включающей сбор анамнеза и жалоб пациента, среди которых могут быть ощущение комка, «инородного тела» в гортани, периодические приступы кашля, при обострении процесса — сильные боли, нарушение глотания и даже дыхания; проведение гипофарингоскопии и прямой видеооптической эндоскопической фарингоскопии (выявление диффузного увеличения миндалины или разрастания отдельной ее доли; наличия кист, казеоза в лакунах, грибковых налетов, изъязвлений); патологогистологического и гистохимического (ШИК-реакция) исследований послеоперационных и биопсийных образцов пораженной язычной миндалины; ультразвукового, рентгенологического исследований (отражение плотности ткани, ее границы и наличие в строме более плотных очагов и кист); а также магнитно-резонансной томографии (определение степени увеличения миндалины и ее распространенности) [4]. Вышеизложенная информация свидетельствует о необходимости разработки современного диагностического алгоритма хронической патологии глотки для улучшения качества диагностики, в том числе микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины, обладающего медицинской, социально-экономической эффективностью, что могло бы служить опорной документацией в работе с такими пациентами.

По данным других авторов, среди наиболее частых причин заболевания можно выделить влияние вируса Эпштейна – Барр, вирусное увеличение после хирургического удаления других элементов кольца Пирогова – Вальдейера (тонзиллэктомия, аденотомия), гастроэзофагиальный рефлюкс [5]. Важной целью приведенного клинического случая является необходимость привлечь внимание врачей всех специальностей к этой проблеме, выработать у них настороженность в отношении микотической патологии глотки, ассоциированной с гиперпластическими процессами, которая может влиять на течение основного заболевания, изменяя и маскируя классическую клиническую картину, продлевать сроки реабилитации пациента. Это может повысить осведомленность специалистов в отношении возможных причин развития данного заболевания (агрессивность текущей вирусной инфекции и ее тропность к лимфоидной ткани

глотки, COVID-19-ассоциированные инфекции, иммунодефициты и дисбаланс в работе как местного, так и системного иммунитета организма; расстройство нейропсихологического статуса пациента на фоне хронического стресса; нарушение мико- и микробиома глотки и кишечника и как следствие — дисфункция работы дыхательной, пищеварительной, нервной системы в аспекте существования метаболической оси «глотка — кишечник — мозг»), расширив их представления о проблеме. Описание данного клинического случая может расширить стандартные схемы диагностики гиперплазии язычной миндалины путем поиска скрытой грибковой инфекции глотки, применяя патологогистологический метод исследования микоза глотки. Длительное наблюдение за данным клиническим случаем может помочь оптимизировать уже существующие схемы лечения гиперплазии язычной миндалины как терапевтические (соблюдение диеты, исключающей острые, кислые, горячие блюда, полоскания вяжущими антисептическими средствами, физиотерапия, при необходимости — антибиотикотерапия, антимикотикотерапия), так и хирургические (высокотехнологичные методы воздействия на ткань миндалины; лазерное, холодноплазменное, радиоволновое, которые не только удаляют новообразование, но и приводят к дезинтеграции, сокращению объема миндалины и элиминации очага воспаления) [4, 10]. Стойкие положительные результаты демонстрируемого клинического случая, возможно, были достигнуты благодаря системному современному подходу к диагностике (патологогистологическая идентификация хронической грибковой инфекции глотки) и лечению (оптимизация существующей схемы лечения данной патологии путем применения системных антимикотических препаратов на консервативном уровне терапии и СО2-лазера — на хирургическом).

Заключение

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует неосценимую значимость многофакторного подхода к вопросам возможных причин развития микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины на фоне других болезней глотки, диагностике и современной тактике лечения данной патологии. В настоящее время существует потребность разработки современного диагностического алгоритма хронической патологии глотки, обладающего медицинской, социально-экономической эффективностью, что могло бы служить опорной документацией в работе врача-клинициста с такими пациентами. Проблема развития микоз-ассоциированной гиперплазии язычной миндалины на фоне других

болезней глотки приобретает все большую актуальность в практической медицине и требует детального изучения этого вопроса. Описание данного клинического наблюдения отражает не только проблему существования таких пациентов и увеличение их доли в структуре ЛОР-патологии, но и служит мотивом к поиску возможных причин, а следовательно, актуальных действенных способов терапии как консервативной (изучение различных схем приема антимикотических препаратов), так и хирургической (применение

CO₂-лазера с целью дезинтеграции, сокращения объема миндалины и элиминация очага воспаления) [4, 10]. Особого внимания в современных реалиях заслуживает формирование у врачей всех специальностей осведомленности и настороженности в отношении наличия фарингомикоза у пациентов с гиперплазией язычной миндалины для своевременной оценки мико- и микробиома глотки с целью правильного подбора своевременной комплексной терапии.

Список литературы / References

1. Пальчун В.Т., Магомедов М.М., Лучихин Л.А. Оториноларингология. GEOTAR-Медиа, 2008; 656 с.
Palchun VT, Magomedov MM, Luchikhin LA. Otorhinolaryngology. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 656 p. (In Russ.).
2. Шляга И.Д., Межейникова М.О., Челебиева Н.П., Главацкая И.П., Шалыга И.Ф. Анализ хронической патологии глотки по результатам патологогистологических заключений. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(1):65-74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>
- Shlyaga I.D., Miazheynikava M.O., Cheliabiyeva N.P., Hlavatskaya I.P., Shalyga I.F. Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):65-74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>
3. Буцель А.Ч., Долина И.В. Гипертрофия лимфоэпителиального кольца глотки. Учеб.-метод. пособие. Минск: БГМУ, 2011. 14 с.
Butzel ACh, Dolina IV. Hypertrophy of the lymphoepithelial ring of the pharynx. Educational method. allowance. Minsk: BSMU, 2011. 14 p. (In Russ.).
4. Гришунина О.Е., Лейзерман М.Г. Распространенность гипертрофии язычной миндалины и тактика лечения. *Проблемы женского здоровья*. 2013;8(4):77-79. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08>
- Shlyaga I.D., Miazheynikava M.O., Cheliabiyeva N.P., Hlavatskaya I.P., Shalyga I.F. Analysis of chronic pathology of the pharynx according to the results of pathohistological findings. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):65-74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-08> (In Russ.).
5. Блоцкий А.А., Антипенко В.В. Гипертрофия язычной миндалины. В: Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии». 2016;14:111-113.
Blotsky AA, Antipenko VV. Hypertrophy of the lingual tonsil. In: Materials of the Interregional Scientific and Practical Conference of Otorhinolaryngologists of Siberia and the Far East with international participation "Topical Issues of Otorhinolaryngology". 2016;14:111-113. (In Russ.).
6. Апостолиди К.Г., Савчук О.В., Золотухин С.Ю., Добриков Е.А. Роль оториноларинголога в решении проблемы синдрома обструктивного апноэ сна и значение эндоскопии верхних дыхательных путей в диагностике этой патологии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова*. 2021;16(1):158-162. DOI: <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.79.39.030>
- Apostolidi K.G., Savchuk O.V., Zolotukhin S.Y., Dobrikov E.A. The role of the otorhinolaryngologist in the problem of the obstructive sleep apnea syndrome and the importance of endoscopic upper respiratory pathways in the diagnosis of this pathology. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. NI Pirogova*. 2021;16(1):158-162. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2021.79.39.030>
7. Накатис Я.С., Лейзерман М.Г., Гришунина О.Е. Радиочастотная редукция и резекция язычной. *Российская оториноларингология*. 2012;(6), 114-117.
Nakatis JA, Leyzerman MG, Grishunina OE. Reduction and resection of tongue tonsyl. *Rossiiskaya otorinologiya*. 2012;(6), 114-117. (In Russ.).
8. Рассолов В.Н. Морфология интактной и гипертрофированной язычной миндалины человека: дис. на соискание ученой степени кандидата мед. наук. Самара: «Медицинский университет «Реавиз». 2020;177. [дата обращения 06.10.23]. Режим доступа: [https://bashgmu.ru/upload/ученый%20совет/Дис._Рассолов%20\(2\)%20\(1\)_compressed.pdf](https://bashgmu.ru/upload/ученый%20совет/Дис._Рассолов%20(2)%20(1)_compressed.pdf)
- Rassolov V.N. Morphology of intact and hypertrophied human lingual tonsil: dis. for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences. Sci. Samara: "Reaviz Medical University". 2020;177. [https://bashgmu.ru/upload/ученый%20совет/Дис._Рассолов%20\(2\)%20\(1\)_compressed.pdf](https://bashgmu.ru/upload/ученый%20совет/Дис._Рассолов%20(2)%20(1)_compressed.pdf) (In Russ.).
9. Болотин М.В., Мудунов А.М., Азизян Р.И., Саприна О.А. Трансоральные лазерные резекции опухолей полости рта и ротоглотки. *Опухоли головы и шеи*. 2016;6(1):28-32. DOI: https://doi.org/10.17_650/2222-1468-2016-6-1-28-32
- Bolotin MV, Mudunov AM, Azizyan RI., Saprina OA. Transoral laser resections of oral cavity and oropharyngeal tumors. *HEAD and NECK tumors*. 2016;6(1):28-32. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17_650/2222-1468-2016-6-1-28-32
10. Васильева Л.Н., Ксенофонтова А.Г., Баякова С.В. Фарингомикозы: современные клинические аспекты. В: Антибактериальная терапия в оториноларингологии: материалы Межрегиональной научно-практической конференции, Чебоксары, 28 марта 2019 года. Чебоксары: Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2019. С. 15-21.
Vasilyeva LN, Ksenofontova AG, Baykova SV. Pharyngomycoses: modern clinical aspects. B: In: Antibacterial therapy in otorhinolaryngology: materials of the Interregional Scientific and Practical Conference, Cheboksary, March 28, 2019. Cheboksary: Chuvash State University named after I.N. Ulyanova, 2019. pp. 15-21. (In Russ.).
11. Stoopler ET, Ojeda D, Elmuradi S, Sollecito TP. Lymphoid hyperplasia of the tongue. *Journal of Emergency Medicine*. 2016;50(3):e155-e156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.09.042>
12. Chow TL, Kwan WW. Benign lymphoid hyperplasia of tongue base compromising the airway. *Surgical Practice*. 2022;26(2):131-132. DOI: <https://doi.org/10.1111/1744-1633.12570>
13. Carnelio S, Rodrigues G. Benign lymphoid hyperplasia of the tongue masquerading as carcinoma: case report and literature review. *J Contemp Dent Pract*. 2005;6(3):111-119. DOI: <https://doi.org/10.5005/jcdp-6-3-111>
14. Proenca-Modena JL, de Souza Cardoso R, Criado MF, Milanez GP, de Souza WM, Parise PL, Bertol JW, de Jesus BL, Prates MC, Silva ML, Buzatto GP. Human adenovirus replication and persistence in hypertrophic adenoids and palatine tonsils in

children. *Journal of medical virology*. 2019;91(7):1250-1262.

DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25441>

15. Wang Y, Jiao H, Mi C, Yang G, Han T. Evaluation of adenoid hypertrophy with ultrasonography. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87:910-915.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03203-4>

16. Samal DK, Nayak A, Adya AK. Laryngeal Lymphoid Hyperplasia Presenting as Stridor in Pediatric Age. *Iranian*

Journal of Otorhinolaryngology. 2022;34(121):127.

DOI: <https://doi.org/10.22038/IJORL.2021.58575.3024>

17. Roßberg W, Dagistani A, Mitovska D, Krüger C, Warnecke A, Lenarz T, Durisin M. Hypertrophy of lingual tonsil following tonsillectomy and correlation with BMI. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2022;102(5):357-363.

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1887-6352>

Информация об авторах / Information about the authors

Шляга Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6849-2951>

e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Межейникова Марина Олеговна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3267-5542>

e-mail: miazheinekavamaryna@gmail.com

Челебиева Наталья Петровна, ассистент кафедры оториноларингологии с курсом офтальмологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4892-2499>

e-mail: chel.natalia@mail.ru

Главацкая Ирина Петровна, ассистент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4296>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Тищенко Григорий Витальевич, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

e-mail: dr.gregory.t@gmail.com

Сухарев Алексей Александрович, врач-оториноларинголог, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7264-6156>

e-mail: SuharevAlexey.lor@gmail.com

Irina D. Shlyaga, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6849-2951>

e-mail: Irina.Shljaga@gmail.com

Maryna O. Miazheinikava, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3267-5542>

e-mail: miazheinekavamaryna@gmail.com

Natalia P. Cheliabiyeva, Assistant Lecturer at the Department of Otorhinolaryngology with the course of Ophthalmology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4892-2499>

e-mail: chel.natalia@mail.ru

Iryna P. Hlavatskaya, Assistant Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8905-4296>

e-mail: ira.ilyashenko.89@gmail.com

Grigorii V. Tishchenko, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3405-7668>

e-mail: dr.gregory.t@gmail.com

Alexey A. Suharev, Otorhinolaryngologist, Gomel Regional Clinical Hospital Institution, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7264-6156>

e-mail: SuharevAlexey.lor@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Межейникова Марина Олеговна
e-mail: miazheinekavamaryna@gmail.com

Maryna O. Miazheinikava
e-mail: miazheinekavamaryna@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 08.01.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 08.02.2024

Принята к публикации / Revised 23.02.2024



Связь показателей гуморального иммунного ответа и параметров системной воспалительной реакции у пациентов с постковидным синдромом

О. Л. Никифорова, О. В. Осипкина, Н. В. Галиновская, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние системной воспалительной реакции и гуморального иммунного ответа у пациентов среднего возраста, перенесших инфекцию COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. За период 2022–2023 гг. было проведено когортное одноцентровое исследование с участием 83 пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 легкой и средней степени тяжести (женщины – 69,9 % (58 чел.), мужчины – 30,1 % (25 чел.)); медиана возраста – 53 года [49; 56]. Всем пациентам было выполнено клиническое исследование, оценка гуморального ответа с определением антител IgG и IgM к вирусу SARS-CoV-2, а также концентрации интерлейкинов: интерлейкина-1 β , интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли α , трансформирующего фактора роста β 1 и прокальцитонина. Пациенты были разделены на три группы: 1–3 месяца после заболевания, 3–6 месяцев и 6 месяцев – 1 год.

Результаты. Во всех группах пациентов в течение года процент лиц с положительным уровнем IgM составил около четверти (25, 21 и 25 % соответственно). При сохранении в пределах референсных значений в целом по группе в когорте пациентов с положительным уровнем IgM показатель прокальцитонина и интерлейкина-10 превышал значения таковых для когорты с отрицательным тестом ($p = 0,0053$ и $p = 0,0044$ соответственно), что было расценено нами как сохраняющееся хроническое компенсированное воспаление.

Заключение. У четверти пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести в течение года сохраняется стабильно положительный уровень IgM, сочетающийся с провоспалительным статусом по данным параметров системной воспалительной реакции.

Ключевые слова: *последствия инфекции COVID-19, гуморальный иммунный ответ, системная воспалительная реакция*

Вклад авторов: Никифорова О.Л., Осипкина О.В., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В.: разработка дизайна исследования, получение экспериментальных данных, статистическая обработка и обсуждение данных, проверка критически важного содержания, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнялась в рамках проекта НИР «Разработать алгоритм прогнозирования пост-COVID-19 ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей», ГПНИ 4 «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки». Сроки выполнения – с 01.01.2022 по 31.12.2024 г.

Для цитирования: *Никифорова ОЛ, Осипкина ОВ, Галиновская НВ, Воропаев ЕВ. Связь показателей гуморального иммунного ответа и параметров системной воспалительной реакции у пациентов с постковидным синдромом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(1):148–155. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-18>*

Interactions of humoral immune response indicators and parameters of systemic inflammatory response in patients with post-COVID-19 syndrome

Olga L. Nikiforova, Olga V. Osipkina, Natallia V. Galinovskaya, Evgenii V. Voropaev

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To assess the state of the systemic inflammatory response and humoral immune response in middle-aged patients came through COVID-19 infection in mild and moderate severity.

Materials and methods. A cohort single-center study involving 83 patients came through COVID-19 infection in mild and moderate severity (women - 69.9% (58 patients), men - 30.1% (25 patients); median age 53 years [49; 56] was conducted over the period 2022-2023.

All patients underwent clinical examination, evaluation of humoral response with determination of IgG and IgM antibodies to SARS-CoV-2 virus, as well as concentration of interleukins: interleukin-1 β , interleukin-4, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, high-sensitivity C-reactive protein, tumour necrosis factor α , transforming growth factor β 1 and procalcitonin concentrations. Patients were divided into three groups: 1-3 months; 3-6 months; and 6 months to 1 year after COVID-19 infection.

Results. Within a year the percentage of IgM-positive patients in all patient groups was about a quarter (25%, 21% and 25% respectively). While remaining within the reference values for the whole group, procalcitonin and interleukin-10 levels in the selected cohort exceeded those of the test-negative cohort ($p=0.0053$ and $p=0.0044$, respectively), which we considered as persistent chronic compensated inflammation.

Conclusion. A quarter of patients who came through COVID-19 infection in mild and moderate severity have persistently positive IgM levels for a year, combined with proinflammatory status according to systemic inflammatory response parameters.

Keywords: *consequences of COVID-19 infection, humoral immune response, systemic inflammatory response*

Author contributions. Nikiforova O.L., Osipkina O.V., Galinovskaya N.V., Voropaev E.V.: development of study design, acquisition of experimental data, statistical processing and discussion of data, verification of critical content, review of publications on the study topic, and approval of the manuscript for publication.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was performed within the framework of the research project "To develop an algorithm for predicting post-COVID-19 associated pathology based on the study of clinical, laboratory and functional parameters", State program of scientific research 4 "Translational Medicine", subprogram 4.2 "Fundamental Aspects of Medical Science". Due dates from 01.01.2022 to 31.12.2024.

For citation: *Nikiforova OL, Osipkina OV, Galinovskaya NV, Voropaev EV. Correlation of humoral immune response indicators and parameters of systemic inflammatory response in patients with post-COVID-19 syndrome. Health and Ecology Issues. 2024;21(1):148–155. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-18>*

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции спровоцировала интерес ученых ряда стран к изучению патогенетических особенностей заболеваний, включенных в перечень ковид-ассоциированных [1]. Активно изучались и продолжают изучаться свойства вируса SARS-CoV-2 и ряд патологических изменений, которые он вызывает в организме человека как в острую фазу заболевания, так и спустя длительный период времени [1–4]. Несмотря на объявленный 5 мая 2023 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) конец пандемии новой коронавирусной инфекции, ее последствия, получившие название пост-COVID-19 синдром, все также актуальны в настоящее время [5–10].

Пост-COVID-19 синдром, или Long-COVID ВОЗ описывает как широкий спектр вновь возникших или продолжающихся симптомов, с которыми пациенты сталкиваются более чем через месяц после инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Long-COVID-19 возникает у пациентов с разной степенью тяжести перенесенной инфекции COVID-19, при этом активно изучаются возможные предикторы нарушений [7–9, 11].

Определенный интерес представляет собой иммунный ответ, возникающий в организме человека при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, а

также его роль в развитии Long-COVID [12–14]. Состояние иммунной системы при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 является определяющим фактором в лечении пациентов, возникновении осложнений и пост-COVID-19 синдрома [5, 15].

Vojdani A. и соавт. указывают на наличие связи между симптомами Long-COVID и персистирующей вирусемией SARS-CoV-2 или присутствии вирусного агента в различных тканях, которые широко экспрессируют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [5]. Потенциальными триггерами Long-COVID авторы исследования указывают нарушение иммунной регуляции, активацию каскада интерферонов, усиление окислительного повреждения и снижение антиоксидантной защиты, реактивацию таких латентных вирусов, как вирус Эпштейна – Барр и вирус герпеса человека 6-го типа, генетическую предрасположенность, сахарный диабет, ожирение, заболевания легких и нарушение микрососудистой регуляции [5]. На основе этих данных было выдвинуто предположение о формировании Long-COVID на базе шести механизмов: длительная персистенция вируса, реактивация латентных вирусов, активация иммунной системы вирусным суперантигеном, нарушение микробиома кишечника, множественное повреждение тканей и нарушение иммунной толерантности [5].

Ряд исследований посвящены изучению взаимосвязи между маркерами воспаления и гуморальным иммунитетом у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в средней и тяжелой степенях тяжести [16–18]. Но приоритет, по мнению авторов, должен быть отдан группе пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме, данных о последствиях COVID-инфекции у которых в литературных источниках недостаточно [16–18].

Симптомы постковидного синдрома колеблются от незначительной степени выраженности до возникновения инвалидности и включают в себя утомляемость при физической и умственной нагрузке, нарушение когнитивных функций, одышку, длительный кашель, вегетативную дисрегуляцию, боль в суставах [19, 20]. Однако ряд патологических состояний, существующих и до инфекции COVID-19, таких как сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, получают импульс к дальнейшему прогрессированию, что косвенно влияет на общую смертность, инвалидность и качество жизни пациентов [21]. Патофизиологической основой этой декомпенсации считается прогрессирование системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, снижение аутопереносимости и иммунной дисрегуляции [22, 23]. Недостаточное освещение этих механизмов в группе пациентов с легким и умеренным постковидным синдромом и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить состояние системной воспалительной реакции и гуморального иммунного ответа у

пациентов среднего возраста, перенесших инфекцию COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы

На базе учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» в период с 2022 по 2023 г. было выполнено проспективное одноцентровое когортное исследование 83 пациентов. Набор пациентов осуществлялся в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская центральная городская клиническая поликлиника», филиал № 12 и санатории республиканского унитарного предприятия «Гомельское отделение Белорусской железной дороги».

Критериями включения в исследование были перенесенная инфекция COVID-19 легкой и средней степени тяжести, возраст ≥ 18 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании, подписанного пациентом. Критерии исключения: возраст < 18 лет, отсутствие хотя бы одного критерия включения, наличие других заболеваний нервной, костно-мышечной системы, проявлением которых могли быть выявленные нарушения, иные инфекционные заболевания и психические расстройства. Участие в исследовании было добровольным и не предусматривало вознаграждения.

Женщины в наблюдаемой когорте составили 69,9 % (58 чел.), мужчины – 30,1 % (25 чел.). Медиана возраста для женщин составила 53 года [49; 56], мужчин – 51 год [47; 55,5]. Половозрастная структура исследуемой когорты пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 легкой и средней степени тяжести форм, по возрасту и полу

Table 1. Age and gender distribution of patients came through COVID-19 infection in mild and moderate severity

Возраст, годы	Всего, человек		Гендерный состав (% от объема частной выборки)	
	число пациентов	% от объема выборки	мужчины	женщины
45–50	33	39,8	11 (44)	22 (37,9)
51–55	25	30,1	8 (32)	17 (29,3)
56–59	25	30,1	6 (24)	19 (32,8)
Итого	83	100	25 (100)	58 (100)

Диагноз инфекции COVID-19 был подтвержден методом полимеразной цепной реакции с обнаружением генетического материала SARS-CoV-2 у 97,6 % (81 чел.) пациентов; методом экспресс-теста – у 2,4 % (2 чел.) пациентов.

Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошли 36 (43,4 %) пациентов, у которых определение иммунного статуса проведено в течение первых 3 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19. Вторая группа была

представлена 39 (47 %) пациентами, у которых определение иммунного статуса было проведено в период от 3 до 6 месяцев включительно после перенесенной инфекции COVID-19. В третью вошли 8 (9,6 %) человек, иммунный статус которых был определен в период от 6 месяцев до 1 года после перенесенной инфекции COVID-19.

Постковидный синдром чаще возникал у пациентов в возрасте старше 45 лет, у которых состояние иммунной системы имеет различия по сравнению с лицами молодого возраста, обусловленные трансформацией гормонального статуса [24].

В исследуемой когорте пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства АО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Российская Федерация) были определены уровни IgG антител к SARS-Cov-2 количественным методом и IgM – полуколичественным методом, а также для оценки системной воспалительной реакции определялись концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1), прокальцитонина (ПКТ) и интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10. В качестве иммуноферментного анализатора использовался спектрофотометр «SunriseTescan» (Австрия).

Венозная кровь из кубитальной вены забиралась натощак в обработанные этилендиамином одноразовые пробирки, после чего непосредственно материал доставлялся в научно-исследовательскую лабораторию учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Значения наборов, принимаемые за нормальный диапазон, были указаны в инструкциях к ним: ИЛ-6 (0–10 пг/мл); для ИЛ-8 (0–10,0 пг/мл); ИЛ-10 (0–31,0 пг/мл); ФНО-α (0–6,0 пг/мл); СРБ (0–10 МЕ/л); ПКТ (0,05–0,1 нг/мл).

Результаты исследования фиксировались в электронной базе данных и обрабатывались с помощью пакета программ «Statistica», 12.0.

Нормальность распределения показателей оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка, статистически значимыми различия принимались при вероятности ошибки $p < 0,05$. Данные, не соответствующие нормальному распределению, были представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (LQ–UQ). Множественные сравнения в группах (более двух) проводили с помощью H-критерия Краскела – Уоллиса. Для оценки связи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Связь между качественными и количественными параметрами определялась посредством нелинейной одномерной логистической регрессии. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

В первой группе IgM к SARS-Cov-2 были выявлены у 9 пациентов (25 %); отсутствовали у 24 (67 %) и определялись в пограничных значениях у 3 пациентов (8 %).

Во второй группе IgM к SARS-Cov-2 присутствовали в сыворотке крови у 8 пациентов (21 %), отсутствовали у 27 (69 %), пограничные значения обнаружены у 4 пациентов (10 %).

В третьей группе IgM к SARS-Cov-2 присутствовали у 2 пациентов (25 %), отсутствовали у 5 (63 %), пограничные значения выявлены только у 1 пациента (13 %).

С учетом того факта, что у части обследованных выявляются диагностически значимые уровни IgM к SARS-Cov-2, сохраняющиеся в течение года после перенесенной COVID-19-инфекции, мы предположили, что в основе этого феномена лежит определенный патогенетический механизм, на роль которого может претендовать длительная персистенция вируса [21, 23].

Полученные результаты гуморального иммунного статуса и провоспалительных цитокинов у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Показатели иммунного статуса у пациентов с пост-COVID-19 синдромом в разный период времени после заболевания

Table 2. Indicators of immune status in patients with post-COVID-19 syndrome at different periods of time after the disease

Показатель	1-я группа (n = 36) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	2-я группа (n = 39) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3-я группа (n = 8) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
IgG, ВАУ/мл	1331,8 [511,3; 2278,7]	791,1 [141,4; 2172,7]	350 [96,6; 1490,9]	H (2, n = 83) = 3,564 p = 0,168
ИЛ-1β, пг/мл	0,2 [0; 0,8]	0,6 [0,3; 1,3]	0,6 [0,5; 1,9]	H (2, n = 83) = 5,695 p = 0,058

Окончание таблицы 2.
End of Table 2.

Показатель	1-я группа (n = 36) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	2-я группа (n = 39) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	3-я группа (n = 8) Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	p
ИЛ-4, пг/мл	0,8 [0,3; 2,3]	0,5 [0,1; 1,6]	0,9 [0,4; 1,7]	H (2, n = 83) = 0,139 p = 0,932
ИЛ-6, пг/мл	2,4 [1,5; 3,4]	3,4 [2,2; 4,8]	3 [2; 4,4]	H (2, n = 83) = 5,607 p = 0,06
ИЛ-10, пг/мл	3,1 [1,9; 4]	3,7 [2,4; 5]	3,1 [1; 4]	H (2, n = 83) = 1,417 p = 0,492
СРБ, МЕ/л	2,1 [1,1; 5]	1,9 [1,1; 4,9]	2,4 [0,9; 3,1]	H (2, n = 83) = 0,444 p = 0,800
ФНО-α, пг/мл	1,5 [0,9; 2]	1,4 [1; 2]	1,1 [0,6; 1,6]	H (2, n = 83) = 1,373 p = 0,503
ТФР-β1, пг/мл	944,1 [890,7; 1184,9]	994 [953,1; 1164]	1162,4 [956,2; 1281,4]	H (2, n = 83) = 5,213 p = 0,073
ПКТ, нг/мл	0,02 [0,01; 0,04]	0,02 [0,01; 0,04]	0,03 [0,01; 0,05]	H (2, n = 83) = 1,214 p = 0,544

Полученные результаты демонстрируют, что IgG к вирусу SARS-CoV-2 сохраняются в течение года после перенесенной инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Таким образом, можно сделать предварительный вывод о стабильности параметров воспалительной реакции у пациентов в различных периодах наблюдения до года после перенесенной инфекции

COVID-19, не выходящих за пределы нормальных значений.

В свою очередь проведенное сравнение между группами с наличием и отсутствием IgM выявило преобладание воспалительного маркера ПКТ в группе с положительным тестом (рисунок 1).

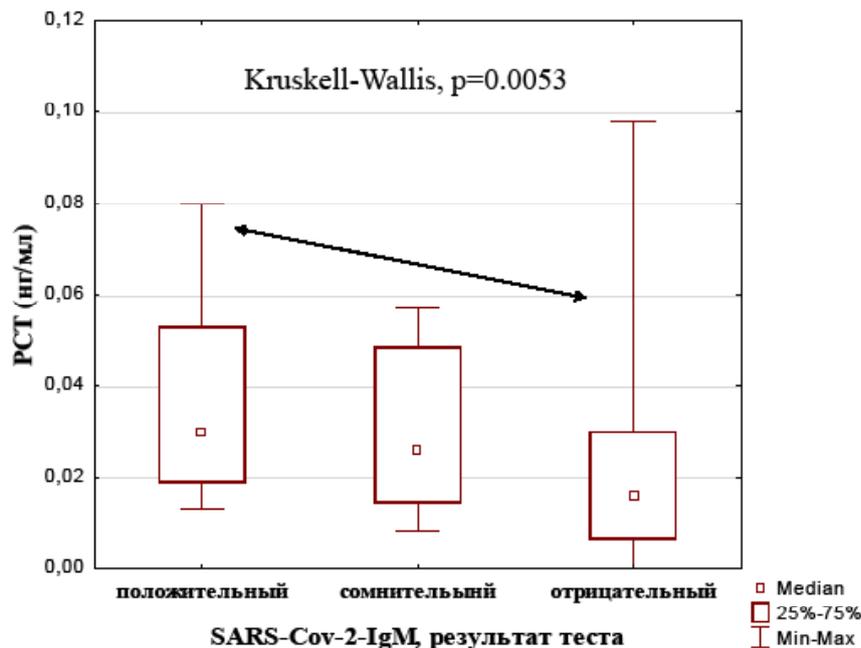


Рисунок 1. Распределение воспалительного маркера ПКТ в зависимости от наличия IgM у пациентов
Figure 1. Distribution of inflammatory marker PCT depending on presence of IgM in patients

Кроме того, в этой же группе пациентов отмечен более высокий уровень противовоспалитель-

ного интерлейкина – ИЛ-10 (рисунок 2).

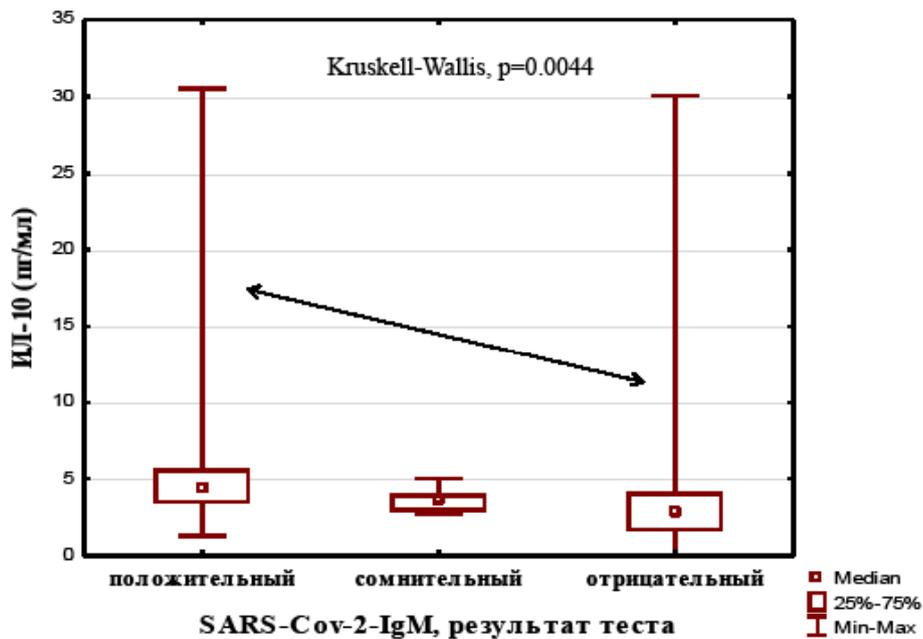


Рисунок 2. Распределение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в зависимости от наличия IgM у пациентов
 Figure 2. Distribution of anti-inflammatory cytokine ИЛ-10 depending on presence of IgM in patients

Различий в иных показателях системного воспаления выявлено не было. Таким образом, было показано, что в группе лиц с сохраняющимся острофазовым иммунным ответом имеет место провоспалительный механизм, что, предположительно, указывает на хроническое компенсированное воспаление.

Далее нами оценена взаимосвязь между IgG и уровнями провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой форме (таблица 3).

Таблица 3. Показатели взаимосвязи между IgG и провоспалительными цитокинами у пациентов с пост-COVID-19 синдромом

Table 3. Correlation between IgG and pro-inflammatory cytokines in patients with post-COVID-19 syndrome

Показатель	ИЛ-1β	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	СРБ	ФНО-α	ТФР-β1	ПКТ
IgG, ВАУ/мл	rs = -0,09 p = 0,416	rs = -0,204 p = 0,063	rs = -0,111 p = 0,313	rs = -0,201 p = 0,067	rs = -0,038 p = 0,726	rs = -0,185 p = 0,092	rs = -0,078 p = 0,481	rs = -0,144 p = 0,192	rs = -0,292 p = 0,007

По результатам исследования была установлена слабая отрицательная связь между уровнем IgG и ПКТ ($p = 0,007$), что может свидетельствовать о защитном действии сохраняющейся концентрации антител. Авторами также была установлена связь между IgM и ПКТ ($\chi^2 = 5,17$, $p = 0,022$). Аналогичные данные продемонстрированы для IgM и ИЛ-1β ($\chi^2 = 4,22$, $p = 0,039$).

При разделении на подгруппы по уровню IgM в первой, интересующей нас подгруппе (19 человек), сохранилась отрицательная корреляционная связь изучаемых параметров среднего уровня: IgG и ПКТ ($r_s = -0,46$, $p = 0,049$). В свою

очередь, в третьей подгруппе (56 человек) также имела место отрицательная слабая связь IgG и ПКТ ($r_s = -0,28$, $p = 0,031$). Кроме того, определялась положительная слабая зависимость уровня IgG от концентрации СРБ ($r_s = 0,27$, $p = 0,043$).

Полученные результаты соотносятся с описанными в литературных источниках последних лет [21, 23]. Однако большее внимание при этом уделяется влиянию сохранения уровня ИЛ-6 [21, 23], в то время как сохраняющаяся концентрация ИЛ-10 в доступных нам источниках и ее корреляция с ПКТ нами не обнаружено. Также нам кажется значимым отрицательная корреля-

ционная зависимость между ПКТ и защитным механизмом в виде иммунного гуморального ответа.

Полученные нами данные подтверждаются клиническим течением заболевания по данным катамнеза. Так, у пациентов с нормализацией клинического статуса было получено более низкое значение IgG при сравнении с продолжающимся постковидным синдромом (1538,3 [744,7; 3446,4] ВАУ/мл и 341,1 [38,25; 1032,0] ВАУ/мл соответственно, $p = 0,012$).

Заключение

При анализе воспалительного ответа и гуморального иммунного статуса у пациентов с

постковидным синдромом была определена стабильность определяемых параметров во времени. При этом наличие и уровни антител к вирусу SARS-CoV-2 были значимы не только для верификации заболевания и его стадии у конкретного пациента, но и для оценки влияния иммунного статуса на формирование клинической картины постковидного синдрома.

Выделение группы пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, с сохраняющимся уровнем IgM, в которой выявлена ассоциация с про- и противовоспалительными маркерами, позволит выявить потенциально значимую группу с риском развития ковид-ассоциированных заболеваний.

Список литературы / References

- Lamkiewicz K, Esquivel Gomez LR, Kühnert D, Marz M. Genome Structure, Life Cycle, and Taxonomy of Coronaviruses and the Evolution of SARS-CoV-2. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2023;439:305-339. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-15640-3_9
- Wang R, Lee JH, Kim J, Xiong F, Hasani LA, Shi Y, Simpson EN, Zhu X, Chen YT, Shivshankar P, Krakowiak J, Wang Y, Gilbert DM, Yuan X, Eltzschig HK, Li W. SARS-CoV-2 restructures host chromatin architecture. *Nat Microbiol*. 2023 Apr;8(4):679-694. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-023-01344-8>
- Shi W, Cai Y, Zhu H, Peng H, Voyer J, Rits-Volloch S, Cao H, Mayer ML, Song K, Xu C, Lu J, Zhang J, Chen B. Cryo-EM structure of SARS-CoV-2 postfusion spike in membrane. *Nature*. 2023 Jul;619(7969):403-409. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06273-4>
- Li Y, Pustovalova Y, Shi W, Gorbatyuk O, Sreeramulu S, Schwalbe H, Hoch JC, Hao B. Crystal structure of the CoV-Y domain of SARS-CoV-2 nonstructural protein 3. *Sci Rep*. 2023 Feb 18;13(1):2890. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30045-9>
- Vojdani A, Vojdani E, Saidara E, Maes M. Persistent SARS-CoV-2 Infection, EBV, HHV-6 and Other Factors May Contribute to Inflammation and Autoimmunity in Long COVID. *Viruses*. 2023 Jan 31;15(2):400. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15020400>
- Suprewicz Ł, Fiedoruk K, Czarnowska A, Sadowski M, Strzelecka A, Galie PA, Janmey PA, Kułakowska A, Bucki R. Blood-brain barrier function in response to SARS-CoV-2 and its spike protein. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(1):14-25. DOI: <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2023.0014>
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Astin R, Banerjee A, Baker MR, Dani M, Ford E, Hull JH, Lim PB, McNarry M, Morten K, O'Sullivan O, Pretorius E, Raman B, Soteropoulos DS, Taquet M, Hall CN. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp Physiol*. 2023 Jan;108(1):12-27. DOI: <https://doi.org/10.1113/EP090802>
- Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *J Microbiol Immunol Infect*. 2023 Feb;56(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.003>
- Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023 Apr 19;133(4):16402. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>
- Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023 Nov;623(7985):139-148. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y>
- Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct;23(10):618-634. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>
- Turner S, Khan MA, Putrino D, Woodcock A, Kell DB, Pretorius E. Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2023 Jun;34(6):321-344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.002>
- Flemming A. The distinctive immune features of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Nov;23(11):703. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00958-7>
- Minkoff JM, tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):178-194. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00839-1>
- Elizalde-Díaz JP, Miranda-Narváez CL, Martínez-Lazcano JC, Martínez-Martínez E. The relationship between chronic immune response and neurodegenerative damage in long COVID-19. *Front Immunol*. 2022 Dec 16;13:1039427. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039427>
- Yaugel-Novoa M, Bourlet T, Paul S. Role of the humoral immune response during COVID-19: guilty or not guilty? *Mucosal Immunol*. 2022 Jun;15(6):1170-1180. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00569-w>
- Ghazanfer S, Mahmood HO. A Single-centre Study of COVID-19 Antibody. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Jan;30(1):S55-S56. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.01.S55>
- Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct;23(10):618-634. Erratum in: *Nat Rev Immunol*. 2023 Sep 18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7>
- Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В. Оценка качества жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах. Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2023;(1):75-81. DOI: [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1\(29\)-75-81](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81)
- Nikiforova OL, Galinovskaya NV, Voropaev EV. Assessment of the quality of life of patients who have had COVID-19 infection, in mild and moderate forms. *Medical and Biological Problems of Life Activity*. 2023;(1):75-81. (In Russ.). DOI: [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1\(29\)-75-81](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81)
- Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the patho-

genesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol. Med.* 2021;27: 895-906.

22. Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Front Aging.* 2020 Oct 15;1:602108.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fragi.2020.602108>

23. Scholkmann F, May CA. COVID-19, post-acute COVID-19 syndrome (PACS, "long COVID") and post-COVID-19

vaccination syndrome (PCVS, "post-COVIDvac-syndrome"): Similarities and differences. *Pathol Res Pract.* 2023 Jun; 246:154497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154497>

24. Akbar AN, Fletcher J. Memory T cell homeostasis and senescence during aging. *Curr. Opin. Immunol.* 2005;17:480-485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.07.019> [10.1016/j.coi.2005.07.01](https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.07.01)

Информация об авторах / Information about the authors

Никифорова Ольга Леонидовна, старший преподаватель кафедры поликлинической терапии и общеврачебной практики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий научно-исследовательской лабораторией, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Галиновская Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, декан факультета повышения квалификации и переподготовки, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Olga L. Nikiforova, Senior Lecturer at the Department of Outpatient Therapy and General Medicine with the course of the Faculty of Professional Development and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2919>

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga V. Osipkina, Head of the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1931-4224>

e-mail: olga.osipkina@mail.ru

Natallia V. Galinovskaya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Faculty of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1706-0144>

e-mail: stroke.ynt@tut.by

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Gomel State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Автор ответственный за переписку / Corresponding author

Никифорова Ольга Леонидовна

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Olga L. Nikiforova

e-mail: Nikiforova.O.L@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 04.03.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 11.03.2024

Принята к публикации / Revised 15.03.2024



**GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY**

ISSN 2220-0967



9 772220 096002

24001 >