

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, № 3, 2024



Уважаемые коллеги! Наши уважаемые читатели!

Представляем Вам очередной, третий в этом году номер журнала «Проблемы здоровья и экологии».

Нам всегда бывает приятно, когда в редакцию поступают статьи из различных регионов республики, ведь это значит, что авторы уверены: результаты их исследований, практические наработки, актуальная и интересная информация дойдут до читателей; их труд будет оценен научным сообществом, а также положительно скажется на практической деятельности специалистов различного медицинского профиля.

Вот и в этом номере публикуются статьи ученых и практических врачей из Витебска, Гродно, Могилева, Минска. А материал, подготовленный к 150-летию Н. А. Семашко — выдающегося советского ученого, организатора здравоохранения, внесшего большой вклад в создание и развитие системы здравоохранения, в том числе и нашей республики, подготовлен авторами из России и Беларуси.

Охват тем, которые освещают наши авторы, по-прежнему широк и многообразен. В центре их внимания особенности течения, диагностики, лечения, профилактики заболеваний различных органов человека. И что важно — с использованием современных методов и технологий. Так, в журнале представлены результаты дифференциальной диагностики пневмонии с использованием ангиопульмонографии; продемонстрированы возможности 3d-печати для изготовления индивидуальных навигационных шаблонов при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. А применение ультрасонографии, как оказалось, позволяет отделить признаки COVID-19-ассоциированного поражения кишечника от других воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Хотелось бы отметить, что в этом номере журнала несколько статей посвящены такой важной проблеме, как здоровье женщин. Рассматриваются вопросы подверженности туберкулезу женщин репродуктивного возраста, эпидемиология рака молочной железы, приводятся результаты исследования, касающиеся злокачественных новообразований тела матки.

Словом, редакция журнала постаралась, чтобы и этот номер получился интересным, темы размещенных в нем статей — разнообразны, а результаты исследований и наработок наших авторов привлекали внимание широкого круга и научных работников, и специалистов практического здравоохранения.

**С УВАЖЕНИЕМ,
РЕКТОР УНИВЕРСИТЕТА,
ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**

И.О.СТОМА

Министерство здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ И ЭКОЛОГИИ

Научно-практический журнал

Том 21, № 3, 2024

(июль–сентябрь)
Сквозной номер выпуска — 81

Учредитель и издатель:

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

«Проблемы здоровья и экологии»

научно-практический журнал.

Основан в 2004 году

Выходит 4 раза в год

Журнал включен в международные

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

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

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

Форма отправки статей
и правила для авторов
размещены на сайте:
<https://journal.gsmu.by>

Адрес редакции:

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

Координатор Е.В. Гарельская
Секретарь В.П. Щербина
Редакторы: Т.А. Соколова, С.Н. Стаховцова
Корректор Т.Ф. Рулинская
Верстка, дизайн Ж.И. Цырыкова
Переводчик О.С. Смирнова
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 ФПКП
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

Боймуратов Шухрат Абдужалилович, д.м.н., профессор, проректор по учебной работе Ташкентской
медицинской академии (Ташкент, Узбекистан)

Баранов Олег Юрьевич, д.б.н., профессор, 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., профессор, 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 (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)

Камышников Владимир Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лаборатор-
ной диагностики института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения Белору-
ского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)

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

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

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

Колядич Жанна Викторовна, д.м.н., 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 меди-
цины 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)

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

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

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 госу-
дарственного 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, FFRN, 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)
Жаворонок 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, директор Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Минск, Беларусь)
Куденчук Николай Николаевич, член Постоянной комиссии по здравоохранению, физической культуре, семейной и молодежной политике Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь восьмого созыва (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)
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, заместитель директора по научной работе Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Минск, Беларусь)
Сайганов Сергей Анатольевич, д.м.н., профессор, ректор Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)
Снежицкий Виктор Александрович, д.м.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, профессор 1-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, Беларусь)
Такамура Нобору, MD, PhD, координатор международных программ сотрудничества Университета Нагасаки (Нагасаки, Япония)
Третьяк Станислав Иванович, д.м.н., профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 2-й кафедрой хирургических болезней Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Беларусь)
Улумбекова Гузель Эрнстовна, д.м.н., профессор, председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству, руководитель Высшей школы организации и управления здравоохранением (Москва, Россия)
Чешик Игорь Анатольевич, к.м.н., доцент, директор Института радиобиологии НАН Беларуси, (Гомель, Беларусь)
Чижик Сергей Антонович, д.т.н., профессор, академик НАН Беларуси, Первый заместитель Председателя Президиума НАН Беларуси (Минск, Беларусь)
Чуканов Алексей Николаевич, к.м.н., доцент, ректор Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Щастный Анатолий Тадеушевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета (Витебск, Беларусь)
Ямасита Суничи, M.D., Ph.D, специалист в области радиобиологии и радиационной эпидемиологии, радиационной медицины и защиты, генеральный директор Национального института квантовых и радиологических наук и технологий (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 O.S. Smirnova
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 3, 2024

(July – September)
Continuous issue — 81

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:

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

EDITORIAL BOARD

Shukhrat A. Boymuradov, D.Sc (Medicine), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs of the Tashkent
Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Oleg Yu. Baranov, D. Sc (Biology), 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)

Vasily 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 Communitation (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 (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 Phthysiology 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)

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

EDITORIAL COUNCIL

Yury V. Belov, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Cardio-Aortic Surgery of Russian Scientific Center of Surgery named after academicians 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, Director of the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (Minsk, Belarus)
Nikolai N. Kudenchuk, Member of the Standing Commission for Healthcare, Physical Education, Family and Youth Policy of the House of Representatives of the National Assembly of the Republic of Belarus (the eighth convocation) (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)
Sergei P. Rubnikovich, D.Sc (Medicine), Professor, Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Rector of Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Dmitry Yu. Ruzanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Deputy Director for Research of the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology (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)
Stanislaw I. Tretyak, D.Sc (Medicine), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, Head of the Department of Surgical Diseases №2 at Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)
Guzel E. Ulumbekova, D.Sc (Medicine), Professor, Chair of the Board of the Association of Medical Societies for Quality, Head of the High School of Healthcare Organization and Management (Moscow, Russia)
Igor A. Cheshik, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Director of the Institute of Radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus, (Gomel, Belarus)
Sergey A. Chizhik, D.Sc. (Technology), Professor, Full Member of the National Academy of Sciences of Belarus, First Deputy Chairman of the Presidium of the National Academy of Sciences of Belarus (Minsk, Belarus)
Aleksei N. Chukanov, Cand. Sc. (Medicine), Associate Professor, Rector of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University (Vitebsk, Belarus)
Anatolii 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. Н. Осипенко, С. А. Точило, А. В. Марочков
Особенности липидного метаболизма при синдроме полиорганной недостаточности: причины и следствия возникших изменений обмена7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова
Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409 17

В. И. Петухов, С. Н. Ермашкевич, В. И. Деркач, М. В. Кунцевич, А. П. Кутько
Дифференциальная диагностика острой пневмонии с острым абсцессом и гангреней легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом..... 24

Е. В. Ковалёв
Создание и применение индивидуальных навигационных шаблонов при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника 32

Л. А. Порошина, П. С. Садченко
Изменения микробиома кишечника у детей, страдающих атопическим дерматитом..... 40

Н. С. Брановицкая
Полиморфизм генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области 45

М. А. Бойко, А. М. Юрковский
Сравнительный анализ результатов ультразвукографии при COVID-19-ассоциированном поражении кишечника, язвенном колите и болезни Крона..... 52

И. В. Михайлов
Результаты одноэтапных операций при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой 58

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ

А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик
Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте 66

Д. А. Зиновкин, Р. В. Зятиков, Ю. И. Тетерская
Особенности экспрессии маркеров ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR в эндометриоидной аденокарциноме тела матки при различных исходах заболевания 75

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ, ГИГИЕНА

Т. М. Шаршакова, В. А. Решетников, В. Н. Бусоль
Николай Александрович Семашко: роль и значение в становлении системы здравоохранения Беларуси 81

Д. М. Лось
Эпидемиология рака молочной железы в Гомельской области: заболеваемость, смертность и инвалидизация 87

С. В. Гопоняко
Факторы риска и определение подверженности туберкулезу женщин репродуктивного возраста .. 94

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А. Н. Ковальчук, Э. Н. Платошкин, С. А. Шут, Н. В. Николаева, А. С. Князюк, Р. В. Славников, Э. Ю. Мельников
Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с врожденной аномалией почечных сосудов 99

В. И. Ходулев, О. В. Кобылко
Особенности ранних изменений поздних ответов при радикулопатии L₅..... 106

М. Л. Каплан, Е. Б. Мордовкин, В. С. Тхекепадикаль, В. И. Туромша
Хирургическое лечение неспецифического артериита при тандемном поражении обеих общих сонных артерий с применением аллографта 114

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В. И. Майсеенко, И. В. Буйневич, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, А. А. Ковалев, А. С. Шафорост, А. А. Зяцьков
Респираторная микробиота у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких 120

З. А. Цейко, И. О. Стома
Взаимосвязь основных лабораторных показателей со степенью фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В 130

CONTENTS

REVIEWS AND LECTURES

- Alexander N. Osipenko, Siarhei A. Tachyla, Alexey V. Marochkov**
Features of lipid metabolism in multiple organ dysfunction syndrome: causes and consequences of the resulting metabolic changes.....7

CLINICAL MEDICINE

- Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova**
Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409 17

- Uladzimir I. Petukhov, Siarhei M. Yermashkevich, Uladzislau I. Dziarkach, Maksim U. Kuncovicz, Andrei P. Kutsko**
Differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung using angiopulmonography with a nitroglycerin test 24

- Evgeniy V. Kovalev**
Creation and application of individual navigation templates in surgical treatment of degenerative diseases of the lumbar spine 32

- Larysa A. Paroshyna, Polina S. Sadchenko**
Changes in the gut microbiome in children with atopic dermatitis 40

- Natalia S. Branovitskaya**
Polymorphism of *PNPLA3* and *TM6SF2* genes in patients with nonalcoholic fatty liver disease resident at Gomel region 45

- Maryna A. Boika, Alexei M. Yurkovskiy**
Comparative analysis of ultrasonography results in COVID-19-associated enteropathy, ulcerative colitis and Crohn's disease..... 52

- Igor V. Mikhailov**
Results of one-step surgery in periampullary tumors complicated by obstructive jaundice 58

EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY

- Alexey I. Masyukevich, Petr V. Garelik**
Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in an experiment.... 66

- Dmitry A. Zinovkin, Roman V. Zyatikov, Julia I. Teterskaya**
The specificities of markers ALDH1A1, CD271, CD133 and ISLR expression in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus at different disease outcomes 75

PUBLIC HEALTH AND HEALTH CARE, HYGIENE

- Tamara M. Sharshakova, Vladimir A. Reshetnikov, Vera N. Busol**
Nikolay Alexandrovich Semashko: the role and significance in the development of the healthcare system of Belarus 81

- Dmitry M. Los'**
Epidemiology of breast cancer in Gomel region: incidence, mortality and disability 87

- Svetlana V. Goponiako**
Risk factors and evaluation of vulnerability to tuberculosis in women of reproductive age 94

CLINICAL CASES

- Anna N. Kavalchuk, Eric N. Platoshkin, Sviatlana A. Shut, Natalia V. Nikalaeva, Andrej S. Kniaziuk, Raman V. Slaunikau, Emil Yu. Melnikau**
A multidisciplinary approach to the treatment of a patient with congenital renal vascular pathology..... 99

- Vasily I. Khodulev, Aleh V. Kabyłka**
Features of early changes in late response in L_5 radiculopathy 106

- Mark L. Kaplan, Egor B. Mordovkin, Varughese S. Thekepadical, Uladzislau I. Turomsha**
Surgical treatment of nonspecific arteritis with tandem lision of both common carotid arteries using allograft 114

NEW TECHNOLOGIES

- Viktoryia I. Maiseenka, Iryna V. Buinevich, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina, Alexey A. Kovalev, Alexander S. Shaforost, Alexey A. Zyatskov**
The respiratory microbiota in patients with undifferentiated pathological changes in the lungs 120

- Zinaida A. Tseiko, Igor O. Stoma**
Interrelation of main laboratory indicators with the degree of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B 130

УДК 577.115.3: 616-092

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>

Особенности липидного метаболизма при синдроме полиорганной недостаточности: причины и следствия возникших изменений обмена

А. Н. Осипенко¹, С. А. Точило^{2,3}, А. В. Марочков^{2,3}

¹Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова, г. Могилев, Беларусь

²Могилевская областная клиническая больница, г. Могилев, Беларусь

³Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Резюме

В обзоре представлены данные различных исследователей, в том числе и авторов данной статьи, касающиеся роли нарушения обмена липидов, а также причин, их вызвавших, в формировании синдрома полиорганной недостаточности (СПОН). Приводятся сведения о вкладе интенсивного липолиза в жировых депо в развитие иммунного ответа, а также в формирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и острого повреждения почек. Характеризуется вклад интенсивного липолиза в процесс изменения состава жирных кислот плазмы крови. Показано значение интенсификации окислительного метаболизма арахидоновой кислоты крови в развитии расстройств кровообращения и возникновении системного воспаления. Описано изменение липидного метаболизма эритроцитарных мембран и его влияние на гемодинамику. Охарактеризована связь между нарушением липидного метаболизма, расстройством функции клеточных мембран и их последствиями, включая развитие некротических процессов в тканях. Обращается особое внимание на значение снижения содержания общего холестерина, а также холестерина липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности в формировании СПОН, в частности, описываются предлагаемые пути влияния дефицита холестерина на прогрессирование органной дисфункции. Приводятся данные об изменении содержания модифицированных липопротеинов, а также фосфолипидов и триглицеридов в плазме крови при СПОН. Отмечается наличие и вероятная роль дефицита плазмалогенов плазмы крови в органных нарушениях при СПОН. Рассматривается вопрос о функционально-метаболической роли дисфункции пероксисом и митохондрий в патогенезе СПОН. Приведено обоснование важности контроля показателей липидного метаболизма при оценке тяжести состояния пациентов с наличием СПОН.

Ключевые слова: липиды, метаболизм, синдром полиорганной недостаточности, сепсис

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: Осипенко АН, Точило СА, Марочков АВ. Особенности липидного метаболизма при синдроме полиорганной недостаточности: причины и следствия возникших изменений обмена. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):7–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>

Features of lipid metabolism in multiple organ dysfunction syndrome: causes and consequences of the resulting metabolic changes

Alexander N. Osipenko¹, Siarhei A. Tachyla^{2,3}, Alexey V. Marochkov^{2,3}

¹Mogilev State A. Kuleshov University, Mogilev, Belarus

²Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Belarus

³Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Abstract

The review presents data from various researchers, including the authors of this article, regarding the role of lipid metabolism disorders, as well as the causes that caused them in the formation of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Information is provided on the contribution of intense lipolysis in fat depots to the development of the immune response, as well as the formation of acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury. The contribution of intense lipolysis to the process of changing the composition of fatty acids in blood plasma is characterized. The impor-

tance of intensifying the oxidative metabolism of arachidonic acid in the blood in the development of circulatory disorders and the occurrence of systemic inflammation is shown. Changes in lipid metabolism of erythrocyte membranes and its effect on hemodynamics are described. The relevance between disorders of lipid metabolism, dysfunction of cell membranes and their consequences, including the development of necrotic processes in tissues, has been characterized. Particular attention is paid to the importance of reducing the content of total cholesterol, as well as high-, low- and very low-density lipoprotein cholesterol in the formation of MODS, in particular, the proposed ways of influencing cholesterol deficiency on the progression of organ dysfunction are described. Data are provided on changes in the content of modified lipoproteins, as well as phospholipids and triglycerides in the blood plasma during MODS. The presence and probable role of plasma plasmalogen deficiency in organ disorders in MODS is noted. The problem of functional and metabolic role of peroxisome and mitochondria dysfunction in the pathogenesis of MODS is considered. The rationale for the importance of monitoring lipid metabolism parameters when assessing the severity of the condition of patients with MODS is provided.

Keywords: *lipids, metabolism, multiple organ dysfunction syndrome, sepsis*

Author contributions. All authors made significant contributions 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: *Osipenko AN, Tachyla SA, Marochkov AV. Features of lipid metabolism in multiple organ dysfunction syndrome: causes and consequences of the resulting metabolic changes. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):7–16. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-01>*

Введение

Синдром полиорганной недостаточности представляет собой тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма, которая характеризуется недостаточностью двух и более функциональных систем, универсальным поражением всех органов, тканей организма, агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности [1]. Основными причинами СПОН являются септическая инфекция, тяжелая травма, глубокая ишемия, шок, обширные ожоги, тяжелый панкреатит, объемное хирургическое вмешательство [2].

При развитии СПОН отмечаются существенные изменения липидного метаболизма [4–6]. Эти изменения, а также причины, их вызвавшие, могут приводить к расстройству органных функций. Кроме того, сдвиги в липидном составе плазмы крови могут оказаться важным диагностическим инструментом для оценки состояния пациентов, а также указывать на конкретные патологические изменения в организме при СПОН [5, 6]. Изучение таких изменений может способствовать разработке новых способов терапии СПОН, дополняющих уже существующие и основанных на более глубоком понимании патогенеза этого синдрома.

Физиологическое и патологическое значение липолиза при СПОН

Синдром полиорганной недостаточности сопровождается ростом катаболических реакций, повышающих вклад эндогенных источников жиров, белков и углеводов в метаболизм. Одним

из важных элементов увеличения катаболизма является рост активности липолиза в жировых депо организма [6, 7]. При этом триглицериды (ТГ) распадаются на свободные жирные кислоты (СЖК), которые поступают в кровоток и затем используются другими тканями в качестве важнейших энергетических субстратов [6–9]. Их использование тканями и органами позволяет организму компенсировать возросшие энергетические затраты, вызванные функциональным напряжением систем организма, ответственных за жизнеобеспечение, восстановление и компенсацию функций, регенерацию тканей, поддержание воспаления и иммунных реакций [7].

Ранее авторами данной статьи было показано [10], что высокая активность липолиза депонированных нейтральных жиров на фоне СПОН приводит к полуторакратному увеличению долей пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) и олеиновой ($C_{18:1}$) мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) в составе жирных кислот плазмы крови. Это происходит на фоне снижения в плазме крови процентного содержания полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Мононенасыщенные жирные кислоты, в основном за счет олеиновой ($C_{18:1}$) кислоты, количественно преобладают в жировой ткани (составляют около половины от общей суммы жирных кислот) и при липолизе в большем количестве, нежели иные жирные кислоты, поступают в кровоток. В результате чего, как свидетельствуют полученные нами данные [10–12], их процентное содержание в плазме крови повышается одновременно с ростом активности липолиза. Таким образом, по доле МНЖК в общей сумме жирных кислот плазмы крови можно оценивать интен-

сивность липолиза и проводить диагностику синдрома гиперметаболизма у пациентов в тяжелом состоянии. При этом более выраженному усилению липолиза будет сопутствовать более существенный рост доли МНЖК [10–12].

Возросшее при интенсивном липолизе поступление СЖК из жировых депо должно сопровождаться их повышенным окислением. Для этого необходимы соответствующие уровни доставки кислорода к тканям и его утилизации клетками. Снижение периферического кровотока, а также общее снижение функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем при СПОН, вызывая тканевую гипоксию, не позволяют в полной мере использовать поступающие в кровоток СЖК для покрытия затрат энергии. В результате, несмотря на рост липолиза при СПОН, в клетках наблюдается нарушение β -окисления жирных кислот, а недостаточность кислородного пути окисления энергетических субстратов при СПОН компенсируется усилением анаэробного метаболизма. Таким образом, терапия описанных метаболических нарушений возможна лишь с одновременным устранением кислородного дефицита в тканях. Снижение уровня β -окисления жирных кислот также связывают с уменьшением активности пути биохимических превращений, вызываемых стимуляцией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами α (PPAR – peroxisome proliferator-activated receptors) [6, 7]. Считается, что экспрессия PPAR- α регулирует процессы внутриклеточного синтеза и окисления ЖК в митохондриях и пероксисомах, поддерживая оптимальный уровень потребления энергии клеткой [13–40].

В условиях недостаточного окисления СЖК происходит их накопление в виде нейтральных липидов. Например, при сепсисе выявлено накопление жиров в печени, почках и сердечной мышце. Кроме того, накопление поступающих в клетки СЖК приводит к развитию липотоксичности (повреждению клеток в результате накопления промежуточных продуктов липидообразования в тканях, отличных от жировой) [7].

Важность интенсивного липолиза также состоит в том, что он, приводя к высвобождению СЖК в кровоток, может оказывать влияние на воспалительный процесс. От того, какие жирные кислоты иммунные клетки используют для обеспечения своих метаболических потребностей, зависит их функциональная активность. В своей статье А. Hosseinzadeh и соавт. [14] показали, что высвобождающаяся при интенсивном липолизе олеиновая ($C_{18:1}$) кислота может благоприятствовать иммунному ответу, усиливая дифференцировку лимфоцитов в активирующие макрофаги

Т-хелперы типа Th1 и продуцирующие провоспалительные цитокины Т-хелперы типа Th17. Содержащаяся в жировых депо в достаточных количествах насыщенная пальмитиновая ($C_{16:0}$) жирная кислота усиливает воспаление, способствуя активации ядерного фактора транскрипции «каппа-би» (NF- κ B – nuclear factor kappa-B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкина 6. Она также способствует формированию Th1 и Th17 субпопуляций Т-хелперов [14]. Также действие жирных кислот на процессы метаболизма и воспаления обусловлено активацией и других факторов транскрипции, например, таких как рецепторы PPAR и белок, связывающий регуляторный элемент стерола (SREBP – sterol regulatory element-binding protein) [15].

Кроме влияния на иммунный ответ СЖК могут оказывать прямое антибактериальное действие, способствуя повышению сопротивляемости организма к инфекции. В своей статье А. P. Desbois и V. J. Smith [16] отмечают, что антибактериальные свойства СЖК, по-видимому, реализуются путем их дестабилизирующего влияния на клеточную мембрану бактерий с нарушением функционирования ее электрон-транспортной цепи процесса окислительного фосфорилирования.

Имеются данные о том, что СЖК вовлечены в патогенез ОРДС. Y. M. Arabi и соавт. [9] установили, что у пациентов в критическом состоянии, имевших высокие уровни СЖК, наблюдается более выраженная гипоксемия по сравнению с пациентами с нормальными уровнями СЖК. Считается, что СЖК увеличивают проницаемость аэрогематического барьера и тем самым способствуют альвеолярному отеку [9]. Такой эффект СЖК может быть связан с тем, что они, проникая в сурфактант, основу которого составляют фосфолипиды, нарушают его свойства. По данным F. Saitta с соавт. [17], ненасыщенные олеиновая ($C_{18:1}$), линолевая ($C_{18:2}$) и докозагексаеновая ($C_{22:6}$) СЖК (в их цис-конфигурации) оказывают дестабилизирующее воздействие на состоящие из фосфолипидов липосомы. Величина этого действия возрастает с увеличением числа двойных связей в молекуле жирной кислоты.

По данным А. Kamijo с соавт. [18], высокие уровни СЖК в плазме крови также приводят к повреждению канальцевого аппарата и интерстициальной ткани почек. При этом Y. M. Arabi и соавт. [9] пришли к выводу, что пациенты с более высокими значениями СЖК чаще нуждаются в заместительной почечной терапии.

Роль липидов в нарушении кровообращения и изменении мембран эритроцитов при СПОН

Считается, что одной из причин гипотонии при СПОН является нарушение метаболизма ПНЖК, характеризующееся ростом образования тромбоксана A_2 и простогландина I_2 из ω -6 арахидоновой ($C_{20:4}$) ПНЖК в условиях системного воспаления. Нарушение в образовании указанных эйкозаноидов также способствует развитию патологических изменений микроциркуляции, нарушению реологии крови и расстройствам гемокоагуляции по типу ДВС-синдрома [4, 6].

Интенсивный липолиз и насыщение кровотока МНЖК также может негативным образом сказаться на функции сосудов и процессах коагуляции крови. Введение определенной жирной кислоты в среду с культивируемыми эндотелиальными клетками приводит к ее аккумулярованию в липидах этих клеток [19]. При этом если жирные кислоты не подходят для синтеза эйкозаноидов, то их образование эндотелиоцитами снижается. Таким образом, рост относительного содержания МНЖК в плазме крови, приводя к аналогичному увеличению в клетках эндотелия, может вызывать изменения в продукции эйкозаноидов эндотелиоцитами.

Одной из причин расстройства микроциркуляции на фоне критических состояний является изменение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов. В своей работе Ю. П. Орлов [20] сделал вывод, что расстройства микроциркуляторного русла, лежащие в основе развития органных дисфункций при критических состояниях, во многом связаны с внутрисосудистым гемолизом эритроцитов. Помимо внутрисосудистого гемолиза, способствующего развитию анемии критических состояний, также отмечается рост агрегации эритроцитов, снижение их осмотической устойчивости и деформируемости [20, 21]. Подобные изменения эритроцитов вызывают ухудшение реологии крови в микрососудах. По мнению S. Dinkla с соавт. [21], на свойства эритроцитарных мембран при сепсисе и СПОН значительное влияние оказывает изменение их липидного состава. Связано это изменение с увеличенной активностью в плазме крови секреторной фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2). Данные авторы показали, что инкубация эритроцитов здоровых людей в плазме крови пациентов с сепсисом в отличие от инкубации в плазме крови людей без патологии вызывает активный гидролиз фосфатидилхолина (ФХ) эритроцитов и образование из него лизофосфатидилхолина (лизоФХ). Кроме того, в наших исследованиях [22] было установлено, что в составе эритроцитов при СПОН про-

исходит снижение доли линолевой ($C_{18:2}$) ПНЖК, которая в этих клетках в основном содержится в составе ФХ. Под действием лизофосфолипазы D и лизофосфатидилхолинацилтрансферазы из лизоФХ образуется фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), в образовании которого также участвуют нейтрофилы, базофилы, тромбоциты и эндотелиоциты. В организме лизоФХ также быстро трансформируется в лизофосфатидную кислоту, способную запускать процессы эриптоза, индуцируя переход фосфатидилсерина с внутреннего на наружный липидный монослой мембраны эритроцитов [21, 23]. Высокое образование лизофосфатидной кислоты и ФАТ вызывает тромбогенные сдвиги в системе гемокоагуляции [23], также ФАТ вызывает вазодилатацию, способствуя развитию шока. Нами также было установлено [22], что на фоне активного поступления мононенасыщенных СЖК в кровоток при СПОН происходит увеличение доли пальмитолеиновой ($C_{16:1}$) МНЖК в эритроцитарных мембранах. Этот факт необходимо учитывать в свете данных о дестабилизирующем действии на клеточные мембраны ненасыщенных СЖК.

Роль метаболизма липидов в воспалении и клеточной гибели при СПОН

Накопление эндотоксинов и провоспалительных цитокинов в кровотоке приводит к росту фосфолипазной, циклооксигеназной и липооксигеназной активности, что вызывает повышение образования эйкозаноидов (простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов) и фактора активации тромбоцитов. При этом под действием ФЛ A_2 активно образуется арахидоновая ($C_{20:4}$) кислота, принадлежащая к классу ω -6 ПНЖК, становится предшественником обладающих преимущественно провоспалительными свойствами простагландинов 2-й серии (таких как простагландин E_2) и лейкотриенов 4-й серии (таких как лейкотриен B_4), а также активирующего агрегацию тромбоцитов тромбоксана A_2 . Из свободной эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$) кислоты, относящейся к классу ω -3 ПНЖК, образуются обладающие преимущественно противовоспалительным действием простагландины 3-й серии и лейкотриены 5-й серии, а также тромбоксан A_3 , который обладает антиагрегационным по отношению к тромбоцитам действием. На начальных этапах септического процесса происходит активный выброс свободной арахидоновой ($C_{20:4}$) ПНЖК из клеточных мембран, что, прежде всего, ведет к бурному образованию провоспалительных простагландинов и лейкотриенов. При этом применение ω -3 эйкозапентаеновой ($C_{20:5}$) и докозагексаеновой ($C_{22:6}$), ω -6 γ -линоленовой ($C_{18:3}$) кислот положительно влияет на состояние пациентов с сепси-

сом и СПОН. Эти ПНЖК подавляют активность и продукцию интерлейкина 1-бета и ФНО- α , а также снижают инфильтрацию нейтрофилов [4, 6].

Стимулируют развитие воспалительного процесса, образуются в организме при проникновении патоген-ассоциированных молекулярных паттернов окисленные фосфолипиды, которые запускают молекулярные механизмы, приводящие к ингибированию действия противовоспалительного интерлейкина 10 [24]. Способствует повышению содержания медиаторов воспаления в кровотоке и дальнейшему усилению воспалительных реакций некротическая гибель клеток [8]. При этом важную роль в клеточной гибели и воспалении играет накопление кальция, поступающего в цитозоль через поврежденные клеточные мембраны. Высокое содержание ионизированного цитозольного кальция вызывает активацию кальцийзависимых фосфолипаз и протеаз с развитием процессов мембранодеструкции. Так, увеличение активности кальцийзависимой ФЛ A_2 ведет к распаду диацилглицерофосфолипидов мембран с образованием лизоглицерофосфолипидов и оказывающих мембранодеструктивное действие СЖК. При этом образующаяся арахидоновая ($C_{20:4}$) СЖК (одна из основных ПНЖК, высвобождающихся при действии ФЛ A_2 на фосфолипиды) может переходить в провоспалительные простагландины [4, 6, 8]. Кальций-зависимому фосфолиполизу также подвергаются мембраны митохондрий, что приводит к нарушению функционирования ее дыхательной цепи с активизацией свободнорадикального повреждения мембранных липидов и развитием дефицита АТФ [8, 25]. Следует также отметить, что высокая активность ФЛ A_2 вызывает деструкцию сурфактанта, повреждение легких и играет важную роль в развитии ОРДС [26].

Липопротеины, холестерин, триглицериды и плазмалогены при СПОН

Вследствие выхода в кровь различных гидролитических ферментов при нарушении целостности клеточных мембран, а также в результате повышенной продукции в организме свободных радикалов при СПОН происходит повышенная модификация (в том числе окислительная) липопротеинов плазмы крови. Модифицированные липопротеины могут транспортировать в ткани афизиологические липиды, инициируя с их участием патологические реакции. Изменения в составе липидов плазмы крови также могут отражаться на составе мембранных липидов и, как следствие, приводить к нарушению функционального состояния клеток. На состав и свойства липопротеинов крови влияет патологический характер функционирования печени, синтезиру-

ющей для нужд организма различные липиды и образующей липопротеины [5, 6]. Учитывая, что печень является ключевым органом в катаболизме хиломикронов, высокий уровень которых вызывает липемию, следовательно изменение печеночного метаболизма может являться одной из причин наблюдающегося при СПОН хилеза.

На фоне СПОН в плазме крови наблюдается понижение уровня фосфолипидов [6], а также существенное снижение содержания общего холестерина (ХС) [27, 28]. При этом уровень ХС в плазме крови отрицательно коррелирует с содержанием в ней маркеров острой фазы воспаления, таких как С-реактивный белок [27, 29]. Кроме того, падение уровня общего ХС плазмы крови ниже 2,6 ммоль/л или снижение его уровня в процессе лечения связано с заметным увеличением летальности при СПОН [30]. Снижение уровня общего ХС плазмы крови также сопряжено с риском развития СПОН после проведения абдоминальных хирургических вмешательств [3].

При сепсисе отмечается снижение в плазме крови уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), при этом снижение уровня ХС ЛПВП более выражено, чем снижение ХС ЛПНП [27, 31]. Следовательно, развитие сепсиса сопряжено с нарушением обратного транспорта ХС (переноса ХС из периферических тканей в печень), так как ЛПВП играют ведущую роль в его осуществлении [27]. В работе M. Cirstea с соавт. [31] показано, что снижение уровня ХС ЛПВП является ранним прогностическим маркером развития органной дисфункции и смерти у пациентов с подозрением на сепсис. Предполагается, что ухудшение обратного транспорта ХС может снижать эффективность нейтрализации и выведения бактериальных эндотоксинов из кровотока, так как ХС и переносящие его липопротеины плазмы крови обладают свойством связывать липополисахарид (ЛПС) бактерий [27]. Такое связывание возможно благодаря наличию в молекуле ЛПС липидной части, называемой липид А и вызывающей значительные токсические эффекты в организме.

Показано, что ХС влияет на физические свойства двойного липидного слоя клеточных мембран и функциональную активность мембранных белков и тем самым во многом обуславливает протекание различных мембранных процессов. Кроме того, в мембранах клеток ХС совместно со сфингомиелином аккумулируется в липидных рафтах. Рафты представляют собой мембранные домены, в которых сосредоточено значительное количество рецепторов, а также белков-переносчиков и каналов. Все эти белковые молекулы обеспечивают восприятие клеткой различных

химических сигналов (включая адренэргические вещества), а также обеспечивают поддержание внутриклеточного гомеостаза. Таким образом, критическое снижение уровня ХС в плазме крови может способствовать нарушению функционирования клеточных мембран и расстройству функционального состояния клеток [27].

У ряда пациентов с сепсисом и СПОН развивается относительная недостаточность коры надпочечников (уровень кортизола заметно не увеличивается в ответ на дальнейший стресс) [27, 32]. При этом у пациентов в критическом состоянии с высокими концентрациями кортизола в плазме летальность ниже, чем у пациентов с низкими значениями кортизола, у которых по причине недостаточного вазопрессорного и кардиостимулирующего эффекта гормонов надпочечников чаще отмечается снижение сердечного выброса в сочетании с гиподинамическим типом кровообращения [32]. Учитывая, что кортизол является производным ХС, необходимы исследования активности образования этого гормона в зависимости от содержания ХС в плазме крови при СПОН. Hofmaenner D.A. и соавт. [27] высказали мнение, что снижение уровня ХС в крови при сепсисе приводит к нарушению синтеза его производных, в том числе кортизола, половых гормонов, витамина D и желчных кислот. При этом нарушение синтеза витамина D из ХС может приводить к нарушению кальций-фосфорного обмена. Кроме того, указывается, что изменение содержания окисленного холестерина может влиять на иммунный ответ. Причина снижения ХС при сепсисе и СПОН в настоящее время остается дискутируемой. В качестве вероятных путей развития гипохолестеринемии называются снижение синтеза ХС в печени, расстройство его транспорта в кровотоке, а также усиление выведения из организма [27].

Интенсивный липолиз способствует формированию наблюдающейся при СПОН гипертриглицеридемии. Это связано с тем, что в печени возрастает этерификация СЖК с образованием ТГ и повышенной продукцией липопротеинов очень низкой плотности. При этом гипертриглицеридемия способствует повышению свертываемости крови, что может негативно сказываться на развитии тромботических осложнений. Гиперпродукция цитокинов, наблюдающаяся при СПОН, подавляя активность липопротеинлипазы (прежде всего в жировой ткани и скелетной мускулатуре), также способствует снижению утилизации ТГ тканями и увеличению их содержания в кровотоке [6, 7]. Однако повышенное образование в печени ТГ из свободных жирных кислот крови может снижать описанные негативные действия СЖК.

Нами было установлено [10, 33], что особенностью СПОН является значительное снижение содержания плазмалогенов в плазме крови. Эти фосфолипиды [34] являются важной составляющей сурфактанта. Поэтому снижение активности их синтеза может способствовать развитию ОРДС. Кроме того, плазмалогены являются важным компонентом клеточных мембран, особенно мембран нервных клеток. Считается, что дефицит плазмалогенов в клеточных мембранах делает их уязвимыми к действию активных форм кислорода (АФК). Плазмалогены также являются важным компонентом липидных рафтов [34]. Снижение содержания плазмалогенов в головном мозге отмечается при таких заболеваниях, связанных с поражением нервной системы и расстройством ментального статуса, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и синдром Дауна. При этом следует учитывать, что плазмалогены в мозге содержат значительное количество докозагексаеновой ($C_{22:6}$) кислоты, которая крайне важна для нормального функционирования этого органа [34].

Функционально-метаболическая роль пероксисом и митохондрий в развитии СПОН

Дефицит плазмалогенов в плазме крови является важным признаком снижения функциональной активности пероксисом, которая определяет содержание этих соединений в тканях. В этих органеллах проходят важнейшие этапы синтеза плазмалогенов [34]. На основании установленного дефицита плазмалогенов на фоне СПОН мы сделали вывод о дисфункции этих органелл при данном синдроме [10, 33]. Максимальное количество пероксисом наблюдается в клетках печени, что связано с первостепенной ролью этого органа в процессах детоксикации [35]. В печени пероксисомы потребляют около 20 % всего поступающего кислорода, однако в отличие от митохондрий, в которых поглощенный кислород преимущественно переходит в перекись водорода [35]. Образование перекиси водорода в пероксисомах происходит в результате действия супероксиддисмутазы на генерируемый в этих органеллах супероксидный радикал. Продуцирующиеся в пероксисомах АФК используются для окисления проникающих в кровотоки токсинов, нейтрализуя их вредное действие. Недостаточная функция печени по обезвреживанию токсинов способствует увеличению их содержания в кровотоке [35]. Таким образом, пероксисомальная дисфункция может быть одной из причин нарушения процессов детоксикации при СПОН.

В настоящее время доказана первостепенная роль пероксисом в регуляции активности и продолжительности воспалительных процессов. Благодаря тому, что пероксисомальные оксидазы активно окисляют различные простагландины, лейкотриены и тромбоксаны, пероксисомы являются важнейшими органеллами, инактивирующими провоспалительные эйкозаноиды и тем самым снижающими активность системных воспалительных реакций [36, 37]. Нарушение функциональной активности пероксисом при критических состояниях может приводить к продлению и усилению воспаления, способствуя формированию неконтролируемого гиперовоспалительного процесса.

Развитие окислительного стресса во многом обусловлено нарушением соотношения генерации и нейтрализации АФК в пероксисомах и митохондриях. При этом защита клеток от токсического действия образующейся в организме перекиси водорода во многом обеспечивается пероксисомальными каталазами [35]. Таким образом, наступающая при СПОН дисфункция пероксисом и снижение их каталазной активности может быть одной из причин активации свободнорадикального окисления при СПОН.

Дисфункция пероксисом также может объяснить выявляющийся при СПОН дефицит ХС в плазме крови, так как активность его синтеза в печени зависит в том числе от функциональной активности этих органелл [38]. При участии пероксисом в организме также образуется значительное количество докозагексаеновой ($C_{22:6}$) ПНЖК, обладающей противовоспалительными свойствами, а также необходимой для клеточных мембран, особенно мембран нервных клеток [34].

Пероксисомы являются адаптательными органеллами, их количество и размеры изменяются в ответ на изменение параметров внутренней среды [35, 39]. Вызывают пролиферацию пероксисом рецепторы PPAR, которые преимущественно экспрессируются в тканях с высоким уровнем окисления жирных кислот (печени, сердце, скелетных мышцах, почках, сосудистой стенке) и вызывают усиление окисления жирных кислот [13]. Данный эффект связан с тем, что пероксисомальные ферменты катализируют окисление жирных кислот [35]. Поэтому дисфункция пероксисом может быть одной из причин ограничения окисления жирных кислот в тканях и увеличения оборота ТГ в кровотоке при СПОН.

Считается, что PPAR, помимо участия в процессах внутриклеточного синтеза и окисления ЖК в митохондриях и пероксисомах [13], также участвуют в ингибировании воспалительного процесса. Препараты, являющиеся агонистами или индуцирующие синтез PPAR- α и PPAR- γ

(например, фибраты, тиазолидиндионы, ибупрофен), способны снижать воспалительный ответ [13]. В то же время показано, что ЛПС обладают способностью сокращать экспрессию PPAR- α . У пациентов с септическим шоком описано значительное снижение экспрессии генов, принадлежащих к зависимому от PPAR- α сигнальному пути [7]. Кроме того, трансгенные мыши, в организме которых образуется больше PPAR- γ , и мыши, получающие агонист PPAR- γ , характеризуются лучшей выживаемостью на фоне введения эндотоксинов. Следует также отметить, что у этих мышей наблюдается повышение уровня гамма-коактиватора рецептора, активируемого пролифератором пероксисом – 1-альфа (PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha), который выступает в качестве главного фактора в активации биогенеза митохондрий, стимулируя их активность. При этом экспрессия PGC-1 α снижается под действием ЛПС. Таким образом, действие ЛПС может не только вызывать системный воспалительный процесс, но и способствовать угнетению тканевого дыхания. При этом необходимо отметить, что на фоне СПОН в условиях дефицита кислорода и воспаления возникают расстройства процессов тканевого дыхания, связанные со снижением функции митохондрий, результатом чего становится недостаточная продукция молекул АТФ и нарушение энергетического обеспечения пластических процессов в организме [7, 25]. Последнее также может вызвать снижение содержания ХС в плазме крови, так как биосинтез ХС – крайне энергозатратный процесс [27].

Митохондриальная дисфункция также может стать причиной развития вторичных органических повреждений. Например, если в условиях гипоксии развиваются повреждения митохондрий, то происходит запуск механизмов клеточной гибели [25, 40]. Для предупреждения подобных негативных процессов в клетках запускаются реакции адаптации к гипоксии [40]. В частности, запускается синтез белкового фактора, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1 – Hypoxia-inducible factor 1-alpha), который вызывает транскрипцию генов, стимулирующих ангиогенез и эритропоэз, способствуя увеличению доставки кислорода в гипоксические области. Кроме того, по мнению J. W. Lee с соавт. [40], с целью экономии кислорода может происходить снижение уровня его утилизации тканями. Вполне вероятно, что в этих условиях может происходить снижение функции пероксисом как важных потребителей кислорода в клетках. Это может позволить компенсировать дефицит энергии, возникающий в клетках в условиях недостатка кислорода. Побочным эффектом такой адаптации будет нарушение детоксикации,

усугубление воспалительного процесса и другие описанные выше нарушения. Наличие подобного механизма может подтверждаться увеличением объемной плотности пероксисом при повышении концентрации кислорода в окружающей среде [39], а также взаимным функциональным влиянием этих органелл друг на друга, их совместным участием в ряде метаболических процессов и общностью первых этапов биогенеза [37].

Заключение

При СПОН существенно возрастает активность липолиза в жировых депо, что, с одной стороны, позволяет компенсировать энергетические затраты организма, а с другой – может способствовать развитию иммунного ответа, формированию дисфункции эндотелия, нарушению азрогематического барьера и повреждению канальцевого аппарата почек. Стресс-реакция, обуславливающая рост липолиза, также может стать одной из причин вторичных органных повреждений. Увеличение интенсивности липолиза в жировых депо сопровождается ростом процентного содержания мононенасыщенных жирных кислот в плазме крови, который может являться критерием оценки активности липолитического процесса. Интенсивный липолиз в жировых депо приводит к повышенному образованию липопротеинов очень низкой плотности и формированию гипертриглицеридемии, которая может способствовать развитию тромботических осложнений. Развитие СПОН также сопровождается снижением уровня общего холестерина плазмы крови, что может

отрицательно сказаться на функциях клеточных мембран, способствовать развитию надпочечниковой недостаточности с формированием гиподинамического типа кровообращения, а также может иметь ряд других негативных последствий. Расстройству гемодинамики также может способствовать нарушение структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов, связанное с гидролизом мембранного фосфатидилхолина, и аккумуляция СЖК в эритроцитарных мембранах, а также активация каскада арахидоновой ($C_{20:4}$) кислоты. При этом образование провоспалительных простагландинов в результате интенсификации окислительного метаболизма арахидоновой ($C_{20:4}$) кислоты играет крайне важную роль в развитии системного воспаления, приводя к вторичным органным повреждениям.

В плазме крови у пациентов со СПОН также отмечается низкий уровень таких важных для клеточных мембран (особенно для мембран нервных клеток) и сурфактанта фосфолипидов, как плазмалогены. Данное снижение является одним из важнейших признаков пероксисомальной дисфункции, которая может играть существенную роль в развитии СПОН, так как пероксисомы необходимы для нормального метаболизма липидов, обезвреживания токсинов, регуляции воспаления и окислительного стресса. Учитывая, что пероксисомы в клетках утилизируют значительное количество кислорода, можно предположить, что их дисфункция отчасти обусловлена перераспределением кислорода в пользу митохондрий в условиях гипоксии тканей.

Список литературы / References

- Алимова Х.П., Алибекова М.Б. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения. *Вестник экстренной медицины*. 2019;12(1):75-80.
- Alimova HP, Alibekova MB. Multiple organ failure: problems and modern methods of treatment. *The Bulletin of Emergency Medicine*. 2019;12(1):75-80. (In Russ.)
- Семенов В.М., Щастный А.Т., Горбачев В.В., Дмитраченко Т.И., Мартов В.Ю., Егоров С.К. и др. Сепсис: пособие. Витебск: ВГМУ, 2020.
- Semenov VM, Shchastny AT, Gorbachev VV, Dmitrachenko TI, Martov VY, Egorov SK, et al. Sepsis: a manual. Vitebsk: VSMU, 2020. (In Russ.)
- Точило С.А. Предикторы развития синдрома полиорганной дисфункции у пациентов после абдоминальных хирургических вмешательств. *Новости хирургии*. 2017;25(5):494-502.
- Tachyla SA. Predictors for the development of multiple organ dysfunction syndrome in patients after abdominal surgery. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(5):494-502. (In Russ.)
- Das UN. Infection, Inflammation, and Immunity in Sepsis. *Biomolecules*. 2023;13(9):1332. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13091332>
- Илюкевич Г.В., Канус И.И., Хулуп Г.Я. Особенности нарушения метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом. *Вестник интенсивной терапии*. 2002;(3):83-87.
- Ilyukevich GV, Kanus II, Khulup GY. Features of lipid metabolism disorders and the possibility of their correction in patients with widespread peritonitis. *Annals of Critical Care*. 2002;(3):83-87. (In Russ.)
- Власов А.П., Трофимов В.А., Аширов Р.З. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита. Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2000.
- Vlasov AP, Trofimov VA, Ashirov RZ. The role of lipid homeostasis disorders in the pathogenesis of peritonitis. Saransk: Mordovian University Publishing House, 2000. (In Russ.)
- Wasyluk W, Zwolak A. Metabolic Alterations in Sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2412. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10112412>
- Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of Multiple Organ Failure: The Impact of Systemic Damage to Plasma Membranes. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:806462. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.806462>
- Arabi YM, Tamimi W, Jones G, Jawdat D, Tamim H, Al-Dorzi HM, et al. Free Fatty Acids' Level and Nutrition in Critically Ill Patients and Association with Outcomes: A Prospective Sub-Study of PermiT Trial. *Nutrients*. 2019;11(2):384. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11020384>
- Osipenko AN, Marochkov AV. Blood plasma plasmalogen and fatty acids in multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Shock*. 2017;20(2):40-45.
- Tachyla S, Osipenko A, Tupitsyna O. Assessment of lipolysis activity by the composition of plasma fatty acids. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020;8(Suppl. 2):321-322.
- Osipenko AN, Orlov DA, Akulich NV. Changes in the fatty acid composition under conditions of polyneuropathy related to

- type 1 diabetes mellitus. *Neurophysiology*. 2012;44(6):487-489.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11062-012-9323-8>
13. Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, Boussiotis VA. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses. *Metabolism*. 2021;114:154338.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>
14. Hosseinzadeh A, Moogooei M, Mostafaei S, Rahavi H, Mansouri R, Soukhtehzari S, et al. Fatty Acids Effect on T Helper Differentiation in Vitro. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016; 5(5-6):372-377.
DOI: <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20160506.11>
15. Masi LN, Rodrigues AC, Curi R. Fatty acids regulation of inflammatory and metabolic genes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(4):418-424.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32836236df>
16. Desbois AP, Smith VJ. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2010;85(6):1629-1642.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2355-3>
17. Saitta F, Motta P, Barbiroli A, Signorelli M, La Rosa C, Janaszewska A, et al. Influence of Free Fatty Acids on Lipid Membrane-Nisin Interaction. *Langmuir*. 2020;36(45):13535-13544.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02266>
18. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Yamanouchi M, Hase H, Kaneko T, et al. Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int*. 2002;62(5):1628-1637.
DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00618.x>
19. Kaduce TL, Spector AA, Bar RS. Linoleic acid metabolism and prostaglandin production by cultured bovine pulmonary artery endothelial cells. *Arteriosclerosis*. 1982;2(5):380-9.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.2.5.380>
20. Орлов Ю.П. Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов в развитии органических дисфункций при критических состояниях. *Общая реаниматология*. 2008;4(2):88-93.
Orlov YI. Intravascular hemolysis of red blood cells in the development of organ dysfunctions in critical conditions. *General Reanimatology*. 2008;4(2):88-93. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2008-2-88>
21. Dinkla S, van Eijk LT, Fuchs B, Schiller J, Joosten I, Brock R, et al. Inflammation-associated changes in lipid composition and the organization of the erythrocyte membrane. *BBA Clin*. 2016;5:186-92.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.03.007>
22. Osipenko A. Fatty acid composition of erythrocytes and blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome. *American Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2015;3(5):114-117.
DOI: <https://doi.org/10.11648/j.bio.20150305.25>
23. Chung SM, Bae ON, Lim KM, Noh JY, Lee MY, Jung YS, et al. Lysophosphatidic acid induces thrombogenic activity through phosphatidylserine exposure and procoagulant microvesicle generation in human erythrocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(2):414-421.
DOI: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252898.48084.6a>
24. Di Gioia M, Poli V, Tan PJ, Spreafico R, Chu A, Cuenca AG, et al. Host-derived oxidized phospholipids initiate effector-triggered immunity fostering lethality upon microbial encounter. *bioRxiv*. 2023:2023.11.21.568047.
DOI: <https://doi.org/10.1101/2023.11.21.568047>
25. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72.
DOI: <https://doi.org/10.4161/viru.26907>
26. Kitsioulis E, Tenopoulou M, Papadopoulos S, Lekka ME. Phospholipases A2 as biomarkers in acute respiratory distress syndrome. *Biomed J*. 2021;44(6):663-670.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.08.005>
27. Hofmaenner DA, Kleyman A, Press A, Bauer M, Singer M. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(4):388-396.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1197TR>
28. Липницкий А.П., Марочков А.В., Морозов Д.П., Акулич Н.В., Жилинский Д.А., Шваленок В.В. Прогностическая ценность уровня холестерина у больных в критическом состоянии. *Здравоохранение*. 2012;(1):8-11.
Lipnitsky AL, Marochkov AV, Morozov DP, Akulich NV, Zhilinsky DA, Shvalenok VV. Prognostic value of cholesterol levels in critically ill patients. *Healthcare*. 2012;(1):8-11. (In Russ.).
29. Точило С.А., Марочков А.В., Ливинская В.А., Кизименко А.Н., Никитина Е.В. Прогностическая значимость различных биомаркеров в отношении синдрома полиорганной недостаточности у пациентов в абдоминальной хирургии. Биль, знеболення та інтенсивна терапія. 2020;91(2):87-96.
Tachyla SA, Marochkov AV, Livinskaya VA, Kizimenko AN, Nikitina EV. Prognostic value of various biomarkers for sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in abdominal surgery patients. *Pain, anesthesia and intensive care*. 2020;91(2):87-96. (In Russ.).
DOI: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.2\(91\).2020.205604](https://doi.org/10.25284/2519-2078.2(91).2020.205604)
30. Fraunberger P, Nagel D, Walli AK, Seidel D. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure. *Crit Care Med*. 2000;28(10):3574-3575.
DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-200010000-00047>
31. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high-density lipoprotein cholesterol level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care*. 2017;38:289-294.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.11.041>
32. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Лисничая В.Н., Левчук А.А. Кортикостероидная недостаточность при критических состояниях у взрослых пациентов. *Медицина неотложных состояний*. 2018;91(4):45-50.
Maltseva LA, Mosentsev NF, Lisnichaya VN, Levchuk AA. Corticosteroid deficiency in critically ill adults. *Emergency medicine*. 2018;91(4):45-50. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.4.91.2018.137855>
33. Осипенко А.Н., Марочков А.В., Акулич Н.В. Дисфункция пероксисом как одна из возможных причин развития синдрома полиорганной недостаточности. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012;86(4-2):96-100.
Osipenko AN, Marochkov AV, Akulich NV. Dysfunction of peroxisomes as one of possible causes of development of multiple organ dysfunction syndrome. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;(4-2):96-100. (In Russ.).
34. Braverman NE, Moser AB. Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(9):1442-1452.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.008>
35. Галочкин В.А., Агафонова А.В., Галочкина В.П., Черепанов Г.Г. Метаболические и регуляторные функции пероксисом (обзор). *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2015;(1):5-24.
Galochkin VA, Agafonova AV, Galochkina VP, Cherepanov GG. Metabolic and regulatory functions of peroxisomes (review). *Problems of biology of productive animals*. 2015;(1):5-24. (In Russ.).
36. Di Cara F, Andreoletti P, Trompieri D, Vejux A, Bülow MH, Sellin J, et al. Peroxisomes in Immune Response and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16):3877.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20163877>
37. Bozelli JC, Azher S, Epanand R M. Plasmalogens and Chronic Inflammatory Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:730829.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.730829>
38. Charles KN, Shackelford JE, Faust PL, Fliesler SJ, Stangl H, Kovacs WJ. Functional Peroxisomes Are Essential for Efficient Cholesterol Sensing and Synthesis. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:560266.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.560266>
39. Schrader M, Fahimi HD. Peroxisomes and oxidative stress. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1763:1755-1766.
40. Lee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW. Hypoxia-inducible factor (HIF-1) alpha: its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med*. 2004;36(1):1-12.
DOI: <https://doi.org/10.1038/emmm.2004.1>

Информация об авторах / Information about the authors

Осипенко Александр Николаевич, старший преподаватель кафедры естествознания, УО «Могилевский государственный университет имени А. А. Кулешова», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

e-mail: alosipenko@yandex.ru

Точило Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; заведующий филиалом кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1659-5902>

e-mail: tsa80@inbox.ru

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, УЗ «Могилевская областная клиническая больница»; профессор филиала кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Могилев, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Alexander N. Osipenko, Senior Lecturer, Department of Natural Sciences, Mogilev State A. Kuleshov University, Mogilev, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-8990>

e-mail: alosipenko@yandex.ru

Siarhei A. Tachyla, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Anesthesiologist-Reanimatologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Mogilev Regional Clinical Hospital, Head of the branch of Departments of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Advanced Training and Retraining and 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/0000-0003-1659-5902>

e-mail: tsa80@inbox.ru

Alexey V. Marochkov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Anesthesiologist-Reanimatologist at the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Mogilev Regional Clinical Hospital, Professor of the branch of Departments of Anesthesiology and Intensive Care with the course of Advanced Training and Retraining and 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/0000-0001-5092-8315>

e-mail: marochkov@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Точило Сергей Анатольевич

e-mail: tsa80@inbox.ru

Siarhei A. Tachyla

e-mail: tsa80@inbox.ru

Поступила в редакцию / Received 21.12.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 20.02.2024

Принята к публикации / Revised 05.08.2024

УДК 616.36-004.4:575.113

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409

О. С. Першенкова, Е. И. Михайлова

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе алкогольной болезни печени (АБП) и влияние мутации на течение заболевания на примере белорусской популяции.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 260 субъектов европеоидного происхождения, которые были разделены на три группы: группа I — субъекты исследования с АБП с признаками ЦП (n = 91), группа II — субъекты исследования с АБП без ЦП (n = 51), группа III — здоровые добровольцы (n = 118).

Результаты. Генотип GG превалировал у субъектов группы I по сравнению с группой II и III ($\chi^2 = 10,64$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 4,87$; $p = 0,03$ соответственно). Риск развития алкогольного цирроза печени у субъектов с генотипом GG в 2,2–2,4 раза выше, чем с генотипами CC и CG.

Заключение. В исследовании впервые изучена распространенность различных вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и показан более высокий риск прогрессирования заболевания у гомозигот по G аллелю на примере белорусской популяции.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, ген *PNPLA3*, цирроз печени

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: Першенкова ОС, Михайлова ЕИ. Связь цирроза печени в исходе алкогольной болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):17–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409

Olga S. Pershenkova, Elena I. Mikhailova

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate the prevalence of *PNPLA3* gene variants in patients with liver cirrhosis (CKD) in the outcome of alcoholic liver disease (ALD), and the influence of the mutation on the course of the disease in the case of the Belarusian population.

Materials and methods. A total of 260 subjects of Caucasian origin were included in the study and divided into three groups: group I - subjects with ALD with CKD features (n=91), group II - subjects with ALD without CKD (n=51), group III - healthy volunteers (n=118).

Results. The GG genotype was prevalent in persons of group I compared to group II and III ($\chi^2=10.64$; $p=0.001$ and $\chi^2=4.87$; $p=0.03$, respectively). The risk of developing alcoholic liver cirrhosis in persons with the GG genotype is 2.2–2.4 times higher than in those with the CC and CG genotypes.

Conclusion. The study was the first to investigate the prevalence of different genotypes of *PNPLA3* gene in patients with CKD in the outcome of ALD and to show a higher risk of disease progression in homozygotes for G allele in the case of the Belarusian population.

Keywords: alcoholic liver disease, *PNPLA3* gene, liver cirrhosis

Author contributions. All authors contributed significantly to the search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version for publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Pershenkova OS, Mikhailova EI. Connection of cirrhosis in the outcome of alcoholic liver disease with the *PNPLA3* gene polymorphism rs738409. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):17–23. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-02>

Введение

Алкогольная болезнь печени по-прежнему является актуальной проблемой современной гастроэнтерологии в силу возможного постепенного прогрессирования от простого стеатоза до алкогольного стеатогепатита, который в конечном итоге у 8–20 % людей с хроническим алкоголизмом может привести к развитию цирроза печени, а в ряде случаев и к гепатоцеллюлярной карциноме [1]. Эти заболевания вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность, связанных с алкоголем. Так, в 2010 г. алкогольный ЦП стал причиной 500 тыс. смертей во всем мире, что составляет 50 % всей смертности, связанной с циррозом. Еще 80 тыс. смертей произошли в результате гепатоцеллюлярной карциномы, связанной с алкоголем [2].

Патогенез алкогольного поражения печени продолжает оставаться предметом изучения. Несмотря на то, что многие факторы прогрессирования АБП хорошо известны, усилия исследователей до сих пор направлены на их уточнение. Хорошо известно, что в развитии АБП играют значимую роль не только количество употребляемого алкоголя и длительность его приема, но и еще ряд предрасполагающих факторов. Негативное влияние алкоголя на организм человека также зависит от вида алкогольсодержащего напитка, кратности приема спиртных напитков, пола субъекта, употребляющего алкоголь, пристрастия к курению, характера и качества питания, недостаточного количества витаминов А и Е в организме [3–5].

В современную эру персонализированной медицины особый интерес приобретают генетические риски прогрессирования АБП. В этой связи интересными представляются последние исследования, посвященные изучению полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3*, который, по мнению ряда авторов, может играть непосредственную роль в развитии алкогольного ЦП у представителей европеоидной расы [6–10].

Ген *PNPLA3*, известный также как адипонутрин, располагается в 22-й хромосоме. Он кодирует белок адипонутрин, в аминокислотной последовательности которого возможны изменения аминокислотных остатков (изолейцин или метионин) в положении 148 (однонуклеотидный полиморфизм C>G chr22:43928847 (GRCh38.p14) rs738409), что вызывает нарушение метаболизма триглицеридов. Указанная абберрация лока-

лизуется в непосредственной близости от активного центра одноименного фермента *PNPLA3*, ответственного за гидролиз триглицеридов в печени. Потеря белком своей функции вызывает накопление жирового компонента в гепатоцитах с последующим высвобождением провоспалительных и профиброгенных цитокинов в ответ на повреждение клеток [11, 12].

Несмотря на то, что ассоциация полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* с прогрессированием АБП была описана исследователями разных стран мира, в Республике Беларусь такие исследования до настоящего времени не проводились. С учетом наличия популяционных различий в частоте генотипов подобное исследование является своевременным и актуальным.

Цель исследования

Оценить распространенность полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и влияние мутации на течение заболевания на примере белорусской популяции.

Материалы и методы

Всего в исследование было включено 260 субъектов европеоидного происхождения, постоянно проживающих на территории Республики Беларусь. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации и было одобрено этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет». Добровольное информированное согласие было получено у каждого субъекта до включения в исследование.

Были сформированы три группы: группа I — субъекты исследования с АБП с признаками ЦП (n = 91), группа II — субъекты исследования с АБП без ЦП (n = 51), группа III — здоровые добровольцы (n = 118).

Все субъекты исследования группы I и II употребляли алкоголь более 100 г в день в течение не менее 10 лет, что было продемонстрировано в ходе использования опросников CAGE и AUDIT.

У субъектов исследования группы I и II были исключены другие этиологические факторы поражения печени, такие, например, как вирусные гепатиты, болезни накопления, аутоиммунные заболевания печени, лекарственные гепатиты, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени. С целью верификации диагноза проводились стандартные клинико-анамнестические, лабораторные и ин-

струментальные методы обследования. Стадия цирроза печени определялась по результатам подсчета баллов по шкале Чайлда-Пью.

Все здоровые добровольцы не состояли в родстве, не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний и не подвергались хирургическим вмешательствам.

С целью определения варианта гена *PNPLA3* взятие крови проводили в вакуумную систему типа Vacuette с ЭДТА с дальнейшим получением лейкоцитарной массы в соответствии со стандартной методикой [13]. ДНК экстрагировали с помощью набора «АртРНК» («АртБиоТех», Рес-

спублика Беларусь) согласно инструкции производителя. Для проведения ПЦР использовали амплификатор QIAamplifier 9 («Qiagen», Германия) и реагенты «5xScreenMix» («Евроген», РФ). Программа амплификации: 1-й этап (1 цикл) — начальная денатурация, $T = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 5\text{ мин}$; 2-й этап (34 цикла) — денатурация, $T = 95\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 20\text{ с}$, отжиг, $T = 60\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 20\text{ с}$, элонгация, $T = 68\text{ }^{\circ}\text{C}$, $t = 20\text{ с}$. Нуклеотидная последовательность праймеров приведена в таблице 1. Праймеры синтезированы ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь).

Таблица 1. Праймеры для выявления варианта гена *PNPLA3*

Table 1. Primers for detection of the variant of *PNPLA3* gene

Праймер	Последовательность 5'–3'
1. <i>PNPLA3</i> — прямой	TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT
2. <i>PNPLA3</i> — обратный	CCGACACCAGTGCCTGCAG

Рестрикцию (расщепление) продуктов ПЦР проводили с использованием фермента BstF5I (BseGI) («Thermo Scientific», Литва) согласно инструкции производителя. Для детекции продуктов ПЦР и рестрикции использовали метод электрофореза в агарозном геле (окрашивание с применением этидиум бромидом) с дальнейшим использованием геледокументирующей системы SH-520 (SHST, КНР). После обработки рестриктазой ПЦР-продукта образцы с генотипом GG визуализируются в виде одного фрагмента размером 333 п. н.; образцы с генотипом CC визуализируются в виде двух фрагментов размером 133 и 200 п. н.; образцы с генотипом GC — в виде трех фрагментов размером 133, 200 и 333 п. н.

С использованием пакета программ «Statistica», 10.0 (StatSoft Inc., США) проведена статистическая и графическая обработка полученных данных. Нормальность распределения определялась с помощью теста Лиллиефорса. Во всех случаях распределение отличалось от нормального, поэтому количественные показатели были представлены в виде медианы и доверительного интервала (95 % ДИ). Категориальные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот. Гипотеза тренда для категориальных данных проверялась с помощью теста Кокрана – Армидиджа. При сравнении категориальных переменных двух выборок использовался двусторонний точный критерий χ^2 или критерий Фишера. В качестве меры соотношения

частоты бинарных исходов дополнительно рассчитывали относительный риск (ОР) и его границы в виде 95 % ДИ. При создании многомерных моделей для бинарных исходов проводился логистический регрессионный анализ. Статистически значимыми результаты признавались при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди субъектов исследования группы I мужчин было 56, женщин — 35, в группе II мужчин было 42, женщин — 9, в группе III — 71 мужчина и 47 женщин. Медиана возраста субъектов группы I составила 48 (95 % ДИ: 43,00–53,00) лет, группы II — 52 (95 % ДИ: 48,00–56,91) года и группы III — 37 (95 % ДИ: 34,00–38,00) лет. Эластометрия была проведена у 21 субъекта группы I и у 24 субъектов группы II. Медиана эластичности печени составила в группе I и II — $16,28 \pm 3,36$ кПа и $4,88 \pm 2,10$ кПа соответственно. Эластометрия не проводилась субъектам с выраженным асцитом и отеком передней брюшной стенки.

На рисунке 1 показан линейный тренд изменения частоты интересующего нас генотипа GG между группами исследования ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,04$). Генотип GG превалировал у субъектов группы I по сравнению с группой II и III ($\chi^2 = 10,64$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 4,87$; $p = 0,03$ соответственно). Группы II и III по частоте генотипа GG не отличались ($\chi^2 = 2,95$; $p = 0,09$). Полученные результаты не противоречат литературным данным [14].

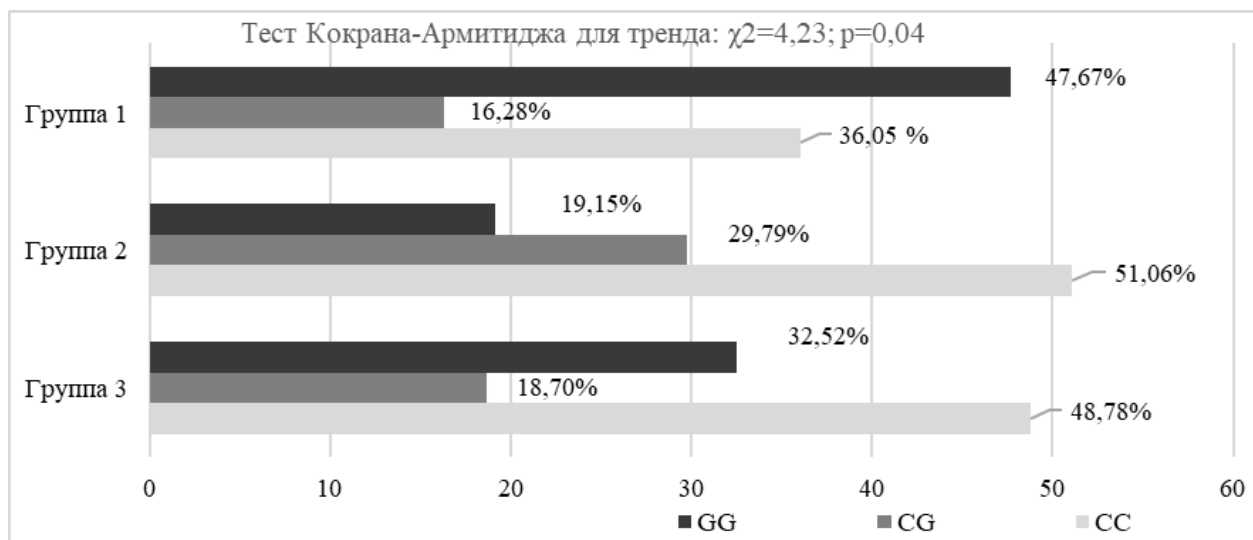


Рисунок 1. Распределение генотипов гена PNPLA3 среди участников исследования
Figure 1. Distribution of genotypes PNPLA3 gene among study participants

Для изучения ассоциации полиморфного маркера Ile148Met гена PNPLA3 с риском развития алкогольного ЦП проведено выделение группы субъектов без ЦП (группа II и III) и группы субъектов с ЦП (группа I).

Таблица 2. Полиморфизм rs738409 гена PNPLA3 и риск развития алкогольного цирроза печени
Table 2. Polymorphism rs738409 of PNPLA3 gene and risk of alcoholic cirrhosis development

Генотипы	Субъекты без ЦП, n = 169	Субъекты с ЦП, n = 91	χ^2 (p)	ОР (95 % ДИ)	Скорректированное ОР (95 % ДИ)
CC, n (%)	90 (53,25 %)	34 (37,36 %)	—	1	1
GG, n (%)	47 (27,81 %)	44 (48,35 %)	9,90; 0,002	2,47 (1,40–4,38)	2,29 (1,33–4,16)
CG, n (%)	32 (18,93 %)	13 (14,29 %)	4,66; 0,03	1,07 (0,51–2,29)	1,19 (0,48–2,23)
Доминантная модель					
CC, n (%)	90 (53,25 %)	34 (37,36 %)	5,97; 0,01	1,91 (1,13–3,22)	1,77 (1,24–3,58)
CG+GG, n (%)	79 (46,75 %)	57 (62,64 %)			
Рецессивная модель					
CC+CG n (%)	122 (72,19 %)	47 (51,65 %)	10,9; 0,0009	2,43 (1,43–4,13)	2,51 (1,70–4,01)
GG, n (%)	47 (27,81 %)	44 (48,35 %)			
Аллели					
С аллель, n (%)	212 (62,72 %)	81 (44,51 %)	15,93; 0,0001	2,09 (1,45–3,03)	2,18(1,66–3,15)

По данным таблицы 2 можно видеть наличие статистически достоверного линейного тренда изменения частоты генотипов CC, CG и GG между субъектами с и без ЦП ($\chi^2 = 11,00$; $p = 0,004$). Согласно тесту χ^2 , генотипы CG, GG и CG+GG, а также аллель G встречались чаще в группе субъектов исследования с алкогольным ЦП по сравнению с группой субъектов без ЦП

(таблица 2). Риск развития алкогольного ЦП у обладателей генотипа CG (кодоминантная генетическая модель) незначительно превышал таковой у носителей генотипа CC. Наличие генотипов CG+GG (доминантная генетическая модель) или GG (рецессивная генетическая модель) приводило к значительно более высокому риску заболевания по сравнению с генотипом CC. Носители G аллеля также чаще подвергались риску развития алкогольного ЦП по сравнению с носителями аллеля C (таблица 2). Корректировка на возраст, пол, количество употребляемого алкоголя, коэффициент де Риттиса, уровень гамма-глутамилтранспептидазы не повлияла на увеличение риска развития алкогольного ЦП у субъектов исследования, являющихся носителями аллеля G или генотипов CG, GG и CG+GG (таблица 2).

Для иллюстрирования результатов исследования приводим клинический случай субъекта с ЦП в исходе АБП положительным результатом выявления полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 (генотип GG).

Пациент Л., 55 лет, проходил лечение в гастроэнтерологическом отделении Гомельской областной клинической больницы с 13.09.2021 по 27.09.2021. Предъявлял жалобы на тяжесть в правом подреберье, изжогу не менее двух раз в неделю, общую слабость и недомогание. Из опроса пациента известно, что на протяжении последних шести лет принимает по 400 г алкогольных напитков каждые два дня. Результат по опроснику AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) составил 14 баллов, по опроснику CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye-opener) — 3 балла. По данным первичной медицинской документации, ЦП был впервые выявлен в 2019 г. В последующем ежегодно по данному поводу проходил стационарное лечение в плановом порядке. Ухудшение состояния здоровья, на что указывал пациент в вышеперечисленных жалобах, беспокоило его в течение месяца, что и явилось поводом для госпитализации. По данным осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз: «Декомпенсированный цирроз печени, алкогольной этиологии, класс В по Чайлду – Пью (7 баллов), легкой степени активности (по лабораторным данным) с явлениями портальной гипертензии (реканализация пупочной вены с формированием порто-кавального анастомоза, спленомегалия, асцит I степени) и печеночно-клеточной недостаточности (печеночная энцефалопатия I степени, гипоальбуминемия). Неэрозивная ГЭРБ, средней степени тяжести, обострение, недостаточность кардии».

В отделении проводилась медикаментозная терапия: пантопразол по 40 мг 1 раз в день внутрь; лактулоза по 15 мл 3 раза в день внутрь;

спиронолактон по 50 мг 1 раз в день внутрь; гептрал по 1000 мг 1 раз в сутки в вену. Пациент выписан с улучшением 27.09.2021, ему рекомендовано продолжить прием лекарственных препаратов: пантопразол по 40 мг 1 раза в день внутрь; лактулоза по 15 мл 3 раза в день внутрь, спиронолактон по 50 мг 1 раза в день внутрь, гептрал по 800 мг 1 раз в сутки внутрь.

Во время нахождения пациента в стационаре у него по данным физикального осмотра отмечалось состояние средней степени тяжести. Рост — 172 см, вес — 72 кг, ИМТ — 24 кг/м². Пациент раздражителен, тревожен. Выявлены тремор пальцев рук, легкие координаторные расстройства, нарушенная функция письма. Тест связи чисел выполнил за 67 с. Кожные покровы чистые, сухие. Некоторое увеличение объема живота за счет асцита. На коже живота обнаружены телеангиоэктазии; на ладонях — пальмарная эритема. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание свободное, везикулярное, хрипы и крепитация отсутствуют. Язык обильно обложен серо-белым налетом. Живот мягкий, чувствительный при пальпации в правом подреберье. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 4 см, при пальпации острый, плотный, контур печени неровный, умеренно болезненный. Селезенка пальпируется, консистенция ее эластичная, поверхность гладкая. Она выступает из-под края реберной дуги на 3 см. Стул кашицеобразный, 2–3 раза в сутки, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Суточный диурез около 2 л.

Согласно результатам лабораторного обследования в общем анализе крови СОЭ составило 3 мм/ч; лейкоциты — $5,89 \times 10^9$ /л; эритроциты — $3,86 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 143 г/л; гематокрит — 41,6; тромбоциты — 138×10^9 /л; палочкоядерные нейтрофилы — 9 %; сегментоядерные нейтрофилы — 42 %; эозинофилы — 2 %; моноциты — 12 %; лимфоциты — 35 %. В биохимическом анализе крови общий белок соответствовал 72,0 г/л; холестерин общий — 3,6 ммоль/л; С-реактивный белок — 6 мг/мл; билирубин общий — 70,0 мкмоль/л; билирубин связанный (прямой) — 33,5 мкмоль/л; билирубин свободный (непрямой) — 36,5 мкмоль/л; аланинаминотрансфераза — 43 Ед/л; аспаратаминотрансфераза — 116 Ед/л; щелочная фосфатаза — 294 Ед/л; ГГТП — 166 Ед/л; амилаза — 60,3 Ед/л; железо — 38,9 мкмоль/л; глюкоза — 4,8 ммоль/л; альбумин — 30 г/л; церулоплазмин — 42 мг/дл, креатинин — 91 мкмоль/л. В коагулограмме активированное частичное тромбопластиновое время соответствовало 47,2 с, международное нормализованное отношение — 1,5, протромбиновый индекс — 0,7. Им-

мунологический анализ крови показал антитела к митохондриям на уровне 0,2 МЕ/ml, антитела к ядерным антигенам — 0,1 МЕ/ml, антитела к гладкой мускулатуре — 0,3 МЕ/ml. Маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV на IgM) были отрицательными. Согласно ПЦР-диагностике у пациента обнаружен генотип GG гена *PNPLA3*.

Инструментальная диагностика представлена ультразвуковым исследованием органов брюшной полости, при проведении которого выявлены диффузные изменения печени (цирроз) с признаками портальной гипертензии, реканализация пупочной вены с формированием порто-кавального анастомоза. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии обнаружены катаральный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии, эритематозная гастро- и дуоденопатия. Эластометрия печени показала жесткость печени на уровне 23,2 кПа (F4 METAVIR).

Клинический пример демонстрирует развернутую клиническую картину ЦП, который раз-

вился в течение непродолжительного времени у сильно пьющего и гомозиготного по аллелю G гена *PNPLA3* пациента. Этот клинический пример показывает циррозогенный потенциал полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3*, что подчеркивает важность его определения у пациентов с АБП с целью прогнозирования риска агрессивного течения заболевания.

Заключение

В исследовании впервые изучена распространенность различных вариантов гена *PNPLA3* у пациентов с ЦП в исходе АБП и показан более высокий риск прогрессирования заболевания у гомозигот по G аллелю на примере белорусской популяции. Выявление полиморфного маркера *Ile148Met* гена *PNPLA3* у пациентов с АБП белорусской популяции может быть полезно для выделения групп высокого риска прогрессирования заболевания.

Список литературы / References

- Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Aug 16;4(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
- Першенкова О.С., Михайлова Е.И. Диагностические стигмы алкогольной болезни печени. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):7-13. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>
Pershenkova OS, Mikhailova EI. Diagnostic stigmas of alcoholic liver disease. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):7-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-01>
- Бакулин И.Г., Шаликиани Н.В. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления. Доктор. Ру. *Гастроэнтерология*. 2015;12(113):7-13. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/patogenez-alkogolnoy-bolezni-pecheni-sovremennye-predstavleniya/>
- Bakulin IG, Shalikiani NV. Pathogenesis of alcoholic liver disease: modern concepts. *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;12(113):7-13. [date of access 2024 May 12]. Available from: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/patogenez-alkogolnoy-bolezni-pecheni-sovremennye-predstavleniya/> (In Russ.).
- Gramenzi A, Caputo F, Biselli M, Kuria F, Loggi E, Andreone P, et al. Review article: alcoholic liver disease — pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(8):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03110.x>
- Усанова А.А., Павлов Ч.С., Кузма Ф.М., Новикова Э.К., Сергутова Н.П. Актуальность и эпидемиология алкогольной болезни печени. *Современные проблемы науки и образования*. 2023;(1):156-160. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://science-education.ru/article/view?id=32337>
- Usanova AA, Pavlov CS, Kuzma FM, Novikova EK, Sergutova NP. Actuality and epidemiology of alcoholic liver disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanie*. 2023;(1):156-160. [date of access 2024 May 12]. Available from: <https://science-education.ru/article/view?id=32337> (In Russ.).
- Tian C, Stokowski RP, Kershenovich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in *PNPLA3* is associated with alcoholic liver disease. *Nat Genet*. 2010 Jan;42(1):21-23. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.488>
- Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the *PNPLA3* gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):86-95. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24017>
- Dutta AK. Genetic factors affecting susceptibility to alcoholic liver disease in an Indian population. *Ann Hepatol*. 2013 Nov-Dec;12(6):901-907.
- Salameh H, Raff E, Erwin A, Seth D, Nischalke HD, Falletti E, et al. *PNPLA3* Gene Polymorphism Is Associated with Predisposition to and Severity of Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2015 Jun;110(6):846-856. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.137>
- Buch S, Stickel F, Trépo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD, et al. A genome-wide association study confirms *PNPLA3* and identifies *TM6SF2* and *MBOAT7* as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet*. 2015 Dec;47(12):1443-1448. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3417>
- Pingitore P, Pirazzi C, Mancina RM, Motta BM, Indiveri C, Pujia A, et al. Recombinant *PNPLA3* protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Apr 4;1841(4):574-580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2013.12.006>
- Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, Pingitore P, Hedfalk K, Mancina RM, et al. *PNPLA3* has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet*. 2014 Aug 1;23(15):4077-4085. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu121>
- Домонова Э.А., Творогова М.Г., Подколзин А.Т., Шипулина О.Ю., Карань Л.С., Яцышина С.Б. и др. Взятие, транспортировка, хранение биологического материала для ПЦР-диагностики: методические рекомендации. Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии; 2021. 112 с. DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>
- Domonova EA, Tvorogova MG, Podkolzin AT, Shipulina OYu, Karanet LS, Yatsyshina SB, et al. Collection, transportation,

storage of biological material for PCR-diagnostics: methodological recommendations. Moscow: FBUN Central Research Institute of Epidemiology. 2021. 112 p. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6045286-6-2>

14. Stickel F, Hampe J, Trépo E, Datz C, Romeo S. PNPLA3 genetic variation in alcoholic steatosis and liver disease progression. *HepatoBiliary Surg Nutr.* 2015;4(3):152-160.
DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.04>

Информация об авторах / Information about the authors

Першенкова Ольга Сергеевна, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Михайлова Елена Ивановна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Olga S. Pershenkova, Senior Lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3705-7740>

e-mail: 70bssr@tut.by

Elena I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9716-4009>

e-mail: elena.mikhailova@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Першенкова Ольга Сергеевна

e-mail: 70bssr@tut.by

Olga S. Pershenkova

e-mail: 70bssr@tut.by

Поступила в редакцию / Received 12.02.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 04.07.2024

Принята к публикации / Revised 06.08.2024

УДК 616.24-002.3/.4-036.11-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-03>

Дифференциальная диагностика острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом

В. И. Петухов¹, С. Н. Ермашкевич¹, В. И. Деркач¹, М. В. Кунцевич¹, А. П. Кутько²

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

²Витебская областная клиническая больница, г. Витебск, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Представить возможности ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом при дифференциальной диагностике острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого.

Материалы и методы. Ангиопульмонография с нитроглицериновым тестом была выполнена 51 пациенту с гнойно-воспалительными заболеваниями легких и плевры в случаях затруднения интерпретации данных компьютерной томографии.

Результаты. У 27 (53 %) пациентов был диагностирован острый гангренозный абсцесс легкого (отсутствие паренхиматозной фазы контрастирования, в том числе после введения нитроспрея, из них в четырех случаях — на фоне тромбоза сегментарных ветвей легочной артерии). В 14 (27 %) наблюдениях была гангрена легкого (отсутствие паренхиматозной фазы контрастирования, в том числе после введения нитроспрея, из них в 5 — с тромбозом сегментарных ветвей легочной артерии). При сохраненном магистральном кровотоке по всем ветвям легочной артерии и выраженной паренхиматозной фазе или ее восстановлении после проведения нитроглицеринового теста делали заключение о функциональном характере и обратимости выявленных нарушений микроциркуляции, отсутствии некротических изменений легочной паренхимы и наличии у пациента острой пневмонии — 4 (8 %) случая. При деформации хода ветвей легочной артерии с сохранением кровотока по ним и паренхиматозной фазы делали вывод о компрессии легочной паренхимы плевральным выпотом, на основании чего у 6 (12 %) пациентов была заподозрена эмпиема плевры.

Заключение. Разработанный метод дифференциальной диагностики острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом позволяет дополнить и улучшить раннюю и дифференциальную диагностику гнойно-воспалительных заболеваний легких в сложных клинических ситуациях. Препараты нитроглицерина улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления легочной паренхимы.

Ключевые слова: ангиопульмонография, нитроглицериновый тест, диагностика, пневмония, острые инфекционные деструкции легких

Вклад авторов. Петухов В.И.: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, редактирование; Деркач В.И.: разработка концепции и дизайна исследования, получение результатов, анализ полученных данных; Ермашкевич С.Н., Кунцевич М.В.: анализ полученных данных, подготовка текста; Кутько А.П.: получение результатов, анализ полученных данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Петухов ВИ, Ермашкевич СН, Деркач ВИ, Кунцевич МВ, Кутько АП. Дифференциальная диагностика острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):24–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-03>

Differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung using angiopulmonography with a nitroglycerin test

Uladzimir I. Petukhov¹, Siarhei M. Yermashkevich¹, Uladzislau I. Dziarkach¹, Maksim U. Kuncevicz¹, Andrei P. Kutsko²

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

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

Abstract

Objective. To present the possibilities of angiopulmonography with a nitroglycerin test in the differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung.

Material and methods. A pulmonary angiogram with a nitroglycerin test was performed in 51 patients with suppurative inflammations of the lungs and pleura in cases where it was difficult to interpret computed tomography data.

Results. Acute gangrenous lung abscess was diagnosed in 27 (53%) patients (absence of the parenchymal phase of contrast, including after administration of nitrospray, of which in 4 cases it was due to thrombosis of the segmental branches of the pulmonary artery). In 14 (27%) cases there was lung gangrene (absence of the parenchymal phase of contrast, including after administration of nitrospray, of which 5 were associated with thrombosis of the segmental branches of the pulmonary artery). With preserved main blood flow along all branches of the pulmonary artery and a pronounced parenchymal phase or its restoration after a nitroglycerin test, a conclusion was made about the functional nature and reversibility of the identified microcirculation disorders, the absence of necrotic changes in the pulmonary parenchyma and the presence of acute pneumonia in the patient - 4 (8%) cases. In case of deformation of the pulmonary artery branches with preservation of blood flow through them and the parenchymal phase, a conclusion was made about compression of the pulmonary parenchyma by pleural effusion, on the basis of which pleural empyema was suspected in 6 (12%) patients.

Conclusion. The developed method for the differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung by means of angiopulmonography with a nitroglycerin test makes it possible to supplement and improve the early and differential diagnosis of purulent-inflammatory diseases of the lungs in difficult clinical situations. Nitroglycerin preparations improve microcirculation in the inflammation of the pulmonary parenchyma.

Keywords: *angiopulmonography, nitroglycerin test, diagnosis, pneumonia, acute infectious destruction of the lungs*

Author contributions. Petukhov U.I.: development of the concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing; Dziarkach U.I.: development of the concept and design of the study, obtaining results, analysis of the obtained data; Yermashkevich S.M.: analysis of the obtained data, preparation of the text; Kuncevicz M.U.; analysis of the obtained data, preparation of the text; Kutsko A.P. : obtaining results, analyzing the obtained data.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Petukhov UI, Yermashkevich SM, Dziarkach UI, Kuncevicz MU, Kutsko AP. Differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung using angiopulmonography with a nitroglycerin test. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):23–31. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-03>*

Введение

Лечение пациентов с острой инфекционной деструкцией легких (ОИДЛ) остается на сегодняшний день одной из самых актуальных проблем торакальной хирургии во всем мире [1, 2]. Частота встречаемости случаев данной патологии в Республике Беларусь составляет 12–15 на 100 тыс. населения [3]. ОИДЛ развиваются у 2–6,6 % пациентов с острыми пневмониями [4]. Поэтому своевременные диагностические мероприятия по выявлению ОИДЛ на ранних стадиях и дифференциальная диагностика с острой пневмонией во многом определяют прогноз и результат лечения [5].

В патогенезе развития ОИДЛ расстройства микроциркуляции играют важную, а во многих

случаях и решающую роль, определяя в значительной мере клиническое течение и прогрессирование патологического процесса. Микроциркуляторное звено сердечно-сосудистой системы принимает «первый удар», претерпевая изменения еще до появления морфологических признаков заболевания [6], поэтому особого внимания требует внедрение методов, выявляющих изменения в микрососудах легких. Большая же часть применяемых методик направлена на выявление только структурных изменений в паренхиме легких [7].

В данный момент мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК) является основным методом диагностики и дифференциальной диагностики

острой пневмонии и ОИДЛ. Однако обращает на себя внимание сложность дифференциальной диагностики форм и причин на ранних стадиях развития ОИДЛ, которые не могут быть решены только применением стандартных клинко-инструментальных методов исследования. Существует необходимость в сложных диагностических ситуациях использовать дополнительные методы верификации заболевания [8].

Цель исследования

Представить возможности ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом при дифференциальной диагностике острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого.

Материалы и методы

В исследовании проанализированы результаты обследования и лечения 51 пациента: 38 мужчин в возрасте Me (LQ; UQ) — 50 (41; 57) лет и 13 женщин в возрасте Me (LQ; UQ) — 55 (43; 62) лет с гнойно-воспалительными заболеваниями легких и плевры, находившихся в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в 2019–2023 гг.

При поступлении в УЗ «ВОКБ» у пациентов оценивали жалобы, анамнез заболевания и жизни, клиническую картину заболевания, исследовали общесоматический статус, изучали результаты лабораторных анализов и инструментальных методов исследования. Всем пациентам была выполнена МСКТ ОГК. При наличии массивных зон затемнения по результатам МСКТ ОГК и затруднении определения наличия зоны некроза и распространенности деструкции легочной паренхимы проводилась дифференциальная диагностика острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого. С целью уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения пациентам была выполнена селективная ангиопульмонография с нитроглицериновым тестом.

Перед проведением исследования обязательно уточняли отсутствие аллергической реакции на контрастное вещество и противопоказаний для использования спрея с нитроглицерином. Исследование выполняли после получения добровольного информированного согласия пациента. При тяжелом состоянии пациента, не позволяющем получить добровольное информированное согласие, показания для проведения исследования были определены консилиумом.

Исследование проводили в условиях рентген-операционной. Под местной анестезией

0,5 % раствором новокаина на 2–3 см ниже паховой складки выполняли пункцию бедренной вены иглой 18G×7 см. Под рентгеноскопическим контролем через пункционную иглу в бедренную вену заводили проводник. Пункционную иглу извлекали. По проводнику в бедренную вену устанавливали интродьюсер 6F. Удаляли дилататор вместе с проводником, промывали интродьюсер. Под рентгеноскопическим контролем по проводнику 0,35, установленному через интродьюсер в легочную артерию пораженного легкого, заводили катетер pigtail. Проводник удаляли. К катетеру подсоединяли шприц с 15 мл неионного, мономерного, трийодированного, водорастворимого рентгеноконтрастного средства с концентрацией йода 350 мг/мл. Проводили селективное введение контрастного вещества под давлением с записью в режиме DSA 2. Пациенту измеряли артериальное давление на верхних конечностях, и при его значениях не менее 100/70 мм рт. ст. применяли 1 дозу 4 % нитроспрея под язык. Через 3 минуты повторно измеряли артериальное давление. При снижении артериального давления ниже первоначального показателя более чем на 10 мм рт. ст. повторно вводили контрастное вещество. Эндоваскулярный инструмент удаляли, на место пункции накладывали давящую повязку. Оценивали состояние гемодинамики в малом круге кровообращения как в целевой, так и в смежных зонах легких на основании сравнения записей ангиопульмограмм до и после нитроглицеринового теста.

Результаты и обсуждение

При четкой визуализации всех ветвей легочной артерии и паренхиматозной фазы исследования при первичной ангиопульмонографии делали вывод о сохранности сосудистого русла легкого и наличии у пациента острой пневмонии (рисунок 1). После введения нитроспрея в этих наблюдениях отмечали незначительное увеличение интенсивности паренхиматозной фазы.

При сохраненном магистральном кровотоке по всем ветвям легочной артерии и обедненной паренхиматозной фазы контрастирования (вплоть до ее отсутствия) при первичной ангиопульмонографии (рисунок 2А), когда после проведения нитроглицеринового теста отмечали выраженное обогащение сосудистого рисунка в паренхиматозную фазу в пораженном участке легкого, делали заключение о функциональном характере и обратимости выявленных нарушений микроциркуляции, отсутствии некротических изменений легочной паренхимы и наличии у пациента острой пневмонии (рисунок 2В).

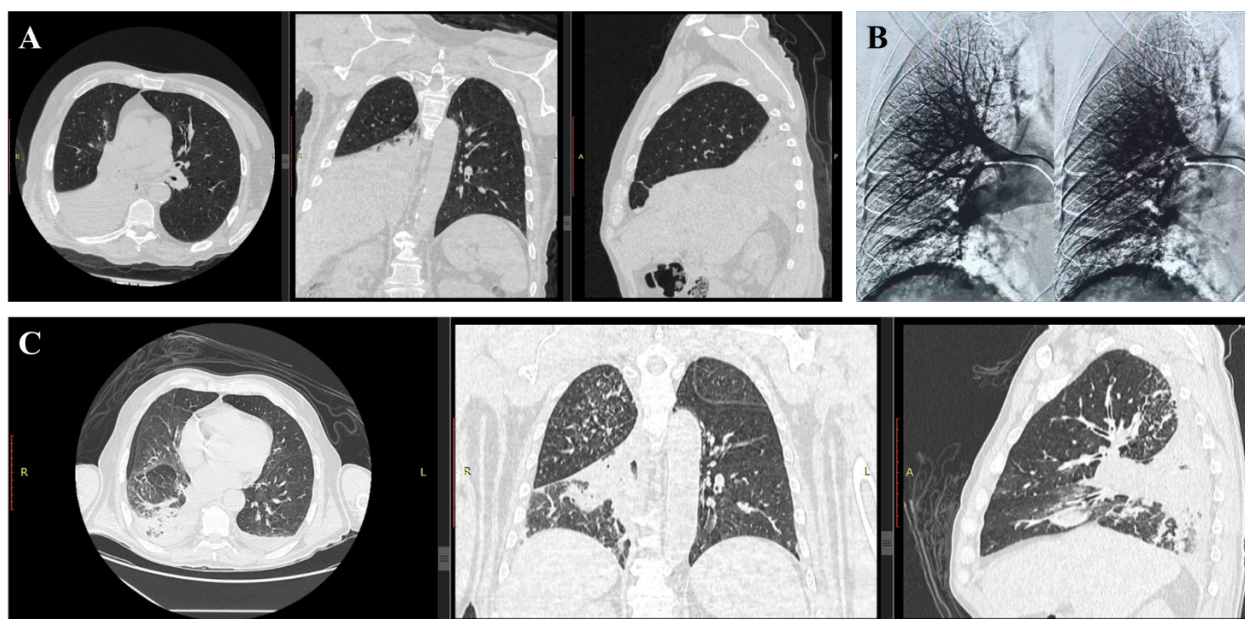


Рисунок 1. Сканы МСКТ ОГК и ангиопульмонограммы пациента при поступлении и в процессе лечения (клинический пример № 1): А — сканы МСКТ ОГК пациента при поступлении: массивное затемнение паренхимы нижней доли правого легкого; В — на нативных ангиопульмонограммах четкая визуализация всех ветвей легочной артерии и паренхиматозной фазы исследования; С — сканы МСКТ ОГК пациента в процессе лечения: уменьшенная выраженность и распространенность инфильтрации паренхимы нижней доли правого легкого

Figure 1. Multispiral computed tomography (MSCT) scans of the patient's chest organs (CO) and angiopulmonogram upon admission and during treatment (clinical example No. 1): A — MSCT scans of the CO of the patient upon admission: massive darkening of the parenchyma of the lower lobe of the right lung; B — on native angiopulmonograms there is clear visualization of all branches of the pulmonary artery and the parenchymal phase of the study; C — MSCT scans of the patient's CO during treatment: reduced severity and prevalence of infiltration of the parenchyma of the lower lobe of the right lung

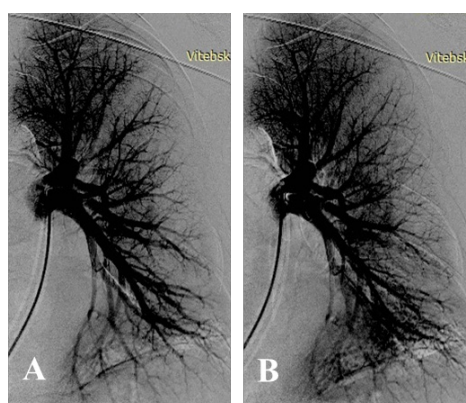


Рисунок 2. Нативная ангиопульмонограмма пациента при поступлении (клинический пример № 2): А — нативная ангиопульмонограмма до использования нитроспрея; В — нативная ангиопульмонограмма после использования нитроспрея

Figure 2. Native angiopulmonogram of the patient upon admission (clinical example No. 2): A — native angiopulmonogram before using nitrospray; B — native angiopulmonogram after using nitrospray

При сохранении кровотока по магистральным сосудам с отсутствием паренхиматозной фазы в очаге поражения как до, так и после проведения нитроглицеринового теста (рисунок 3) или при нарушении магистрального кровотока по ветвям легочной артерии (рисунок 4) в пораженном участке делали вывод о необратимом нарушении

кровообращения и некрозе легочной паренхимы и наличии у пациента острого абсцесса легкого или гангрены легкого. В этих случаях диагноз был подтвержден интраоперационно, а полученные сведения учитывались при планировании варианта и объема вмешательства.

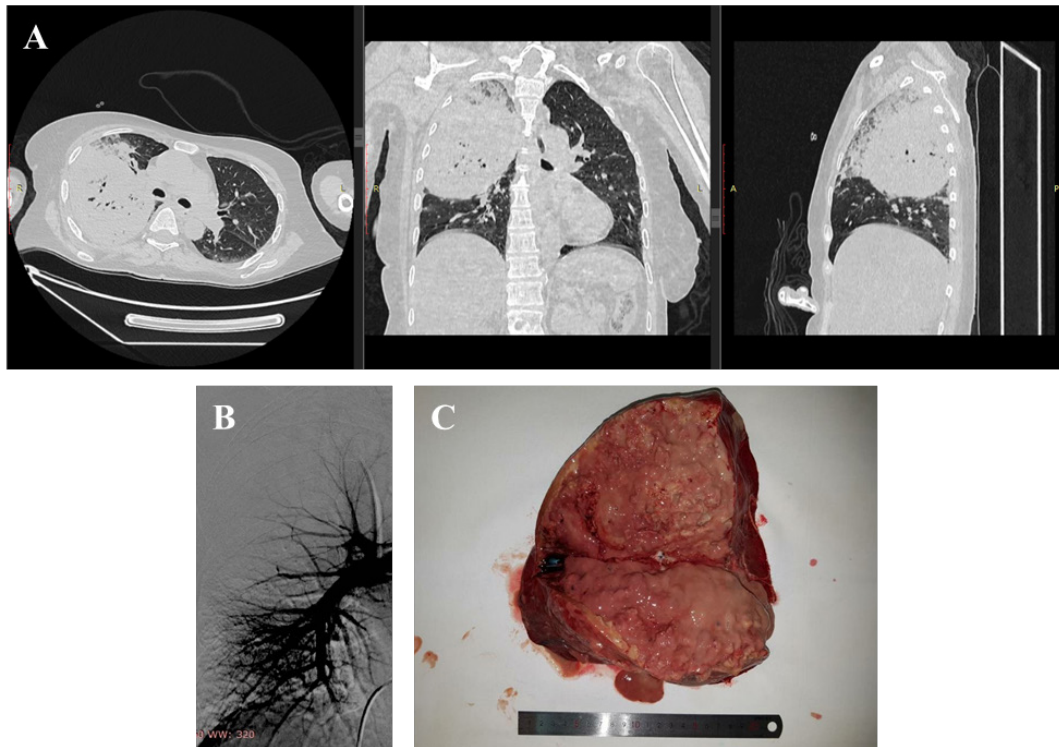


Рисунок 3. Сканы МСКТ ОГК, ангиопульмонограмма пациента при поступлении, удаленный операционный материал (клинический пример № 3): А — сканы МСКТ ОГК пациента: массивное затемнение паренхимы верхней доли правого легкого; В — ангиопульмонограмма правой легочной артерии; С — удаленный операционный материал (верхняя доля правого легкого)

Figure 3. MSCT scans of the CO, angiopulmonogram of the patient upon admission, removed surgical material (clinical example No. 3): A — MSCT scans of the CO of the patient: massive darkening of the parenchyma of the upper lobe of the right lung; B — angiopulmonogram of the right pulmonary artery; C — removed surgical material (upper lobe of the right lung)

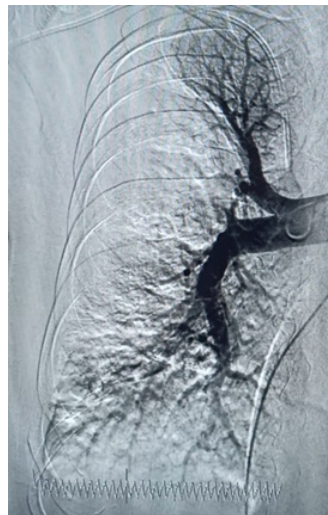


Рисунок 4. Ангиопульмонограмма пациента при поступлении (клинический пример № 4): ангиопульмонограмма «культы» артерий первого и третьего сегментов верхней доли
Figure 4. Angiopulmonogram of the patient upon admission (clinical example No. 4): angiopulmonogram of the “stump” of the arteries of the first and third segments of the upper lobe

При деформации хода ветвей легочной артерии и изображения паренхиматозной фазы делали вывод о компрессии легочной паренхимы

плевральным выпотом (эмпиемой плевры в наших наблюдениях) (рисунок 5).



Рисунок 5. Сканы МСКТ ОГК, ангиопульмонограмма пациента при поступлении (клинический пример № 5): А — сканы МСКТ ОГК пациента: массивное затемнение паренхимы нижней доли правого легкого, воздух и выпот в правой плевральной полости; В — ангиопульмонограмма: ветви правой легочной артерии, отсутствие контрастирования сосудов микроциркуляторного русла в нижней доле

Figure 5. MSCT scans of the CO, angiopulmonogram of the patient upon admission (clinical example No. 5): A — MSCT scans of the CO of the patient: massive darkening of the parenchyma of the lower lobe of the right lung, air and effusion in the right pleural cavity; B — angiopulmonogram: branches of the right pulmonary artery, lack of contrasting of microvasculature vessels in the lower lobe

Алгоритм оценки результатов исследования схематично представлен на рисунке 6.

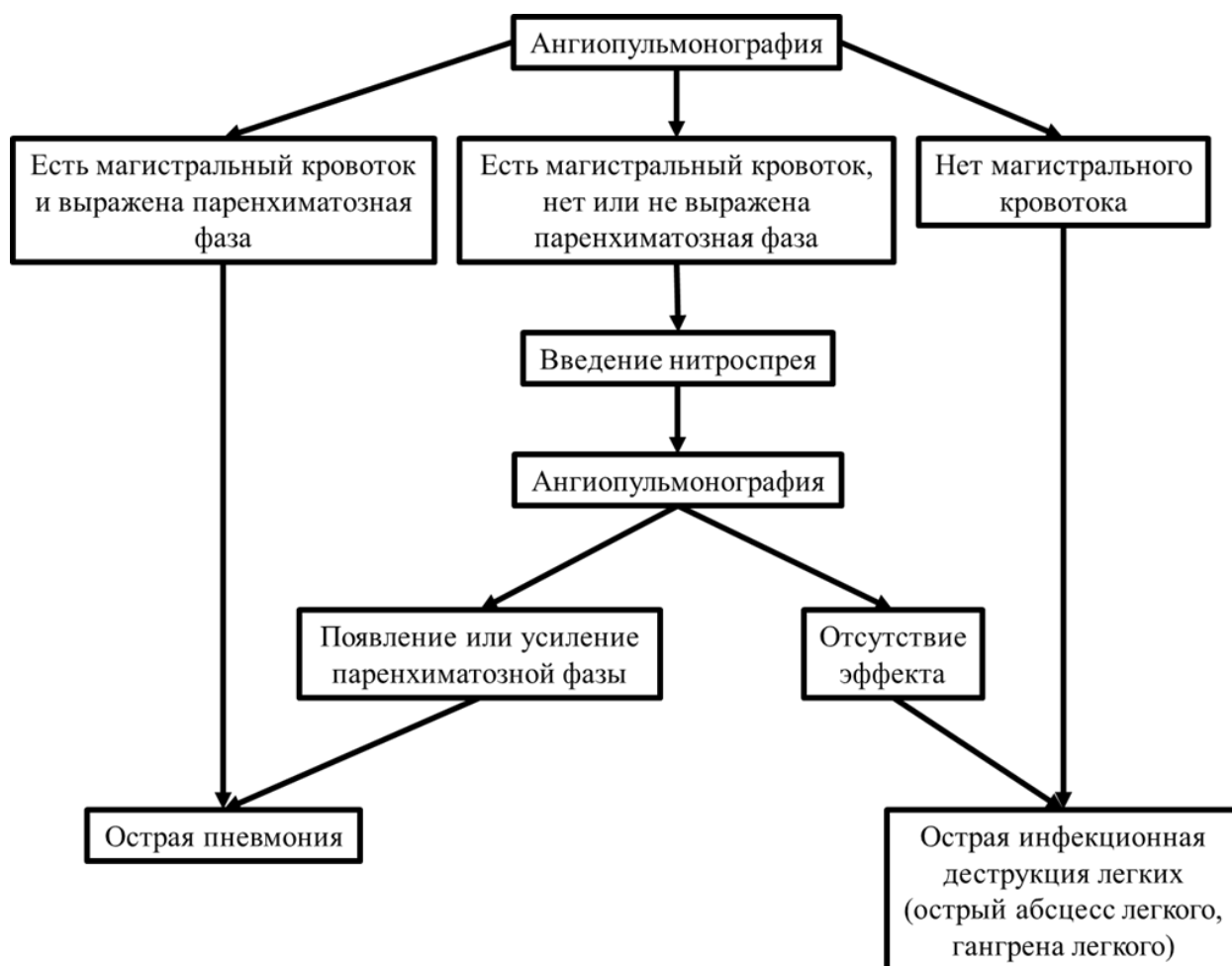


Рисунок 6. Алгоритм дифференциальной диагностики острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом

Fig. 6. An algorithm for differential diagnosis of acute pneumonia with acute abscess and gangrene of the lung using angiopulmonography with a nitroglycerin test

По результатам исследования было установлено, что у 27 (53 %) пациентов был острый гангренозный абсцесс легкого (из них в 4 случаях с тромбозом сегментарных ветвей легочной артерии), у 14 (27 %) — гангрена легкого (из них в 5 наблюдениях с тромбозом сегментарных ветвей легочной артерии), у 6 (12 %) — эмпиема плевры, у 4 (8 %) — острая пневмония. Полученные данные были использованы для определения дальнейшей тактики ведения пациентов.

В отличие от МСКТ ОГК, при которой также визуализируются сосуды легких, ангиопульмонография с нитроглицериновым тестом позволяет оценить и дифференцировать обратимые (функциональные) и необратимые изменения микроциркуляции легких и таким образом косвенным путем подтвердить наличие зон нарушения кровообращения с их некрозом. Кроме этого можно сделать вывод и о том, что препараты нитроглицерина улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления легочной паренхимы.

На основании полученных данных нами была разработана, подготовлена и утверждена

Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод дифференциальной диагностики острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом», регистрационный номер 034-0523 от 29.09.2023.

Заключение

Разработанный метод дифференциальной диагностики острой пневмонии с острым абсцессом и гангреной легкого с использованием ангиопульмонографии с нитроглицериновым тестом позволяет дополнить и улучшить раннюю и дифференциальную диагностику гнойно-воспалительных заболеваний легких в сложных клинических ситуациях.

Препараты нитроглицерина улучшают микроциркуляцию в очаге воспаления легочной паренхимы.

Список литературы / References

1. Беньян А.С. Новые технологии в хирургическом лечении пациентов с гангренозными абсцессами легких. *Тольяттинский мед консилиум*. 2016;(3-4):7-12.
Benyan, AS. New technologies in the surgical treatment of patients with gangrenous lung abscesses. *Tolyatti Med consultation*. 2016;(3-4):7-12. (in Russ.).
2. Schweigert M. Surgical therapy for necrotizing pneumonia and lung gangrene. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;61(7):636-641.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311551>
3. Лаптев А.Н. Гнойно-некротические деструкции легких. *Мед панорама*. 2008;(13):21-26.
Laptev AN. Purulent-necrotic destruction of the lungs. *Med panorama*. 2008;(13):21-26. (in Russ.).
4. Pande A. The incidence of necrotizing changes in adults with pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):10-16.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cir749>
5. Бисенков Л.Н. Длительная трансbronхиальная катетеризация полостей деструкции в лечении острых абсцессов легких с нарушенной бронхиальной проходимостью. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 1998;(5):110-117.
Bisenkov LN. Long-term transbronchial catheterization of destruction cavities in the treatment of acute lung abscesses with

- impaired bronchial patency. *Bulletin of surgery named after. I.I. Grekova*. 1998;(5):110-117. (in Russ.).
6. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия: учебник. 5-е изд. М.: Литтерра; 2010. 848 с.
Strukov AI, Serov VV. Pathological anatomy: textbook. 5th ed. M.: Litterra; 2010. 848 p. (in Russ.).
 7. Амосов В.И., Золотницкая В.П. Кровообращение в легких: лучевые методы диагностики изменений микроциркуляции в малом круге. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2018;18(1):5-16.
DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-1-5-16>
 8. Дунаев А.П. Лучевая диагностика острых деструктивных воспалительных процессов в легких. М.: Издательский дом Видар-М; 2016. 104 с.
Dunaev AP. Radiation diagnostics of acute destructive inflammatory processes in the lungs. M.: Publishing house Vidar-M; 2016. 104 p. (in Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Петухов Владимир Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4042-3978>
e-mail: lancet.vip@tut.by

Ермашкевич Сергей Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0866-9070>
e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Uladzimir I. Petukhov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of 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/0000-0002-4042-3978>
e-mail: lancet.vip@tut.by

Siarhei M. Yermashkevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor 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/0000-0002-0866-9070>
e-mail: ermashkevich_sn@tut.by

Деркач Владислав Игоревич, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-9031>

e-mail: derkach_v1991@mail.ru

Кунцевич Максим Владимирович, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом ФПК и ПК, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>

e-mail: kuncevicz@mail.ru

Кутько Андрей Петрович, заведующий отделением рентгенэндоваскулярной хирургии, УЗ «Витебская областная клиническая больница», Витебск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8484-3651>

e-mail: andrei.kutsko@tut.by

Uladzislau I. Dziarkach, 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/0000-0001-9440-9031>

e-mail: derkach_v1991@mail.ru

Maksim U. Kuncevicz, Candidate of Medical Sciences Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with the course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8122-6655>

e-mail: kuncevicz@mail.ru

Andrei P. Kutsko, Head of the Department of Endovascular Surgery, Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8484-3651>

e-mail: andrei.kutsko@tut.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Деркач Владислав Игоревич

e-mail: derkach_v1991@mail.ru

Uladzislau I. Dziarkach

e-mail: derkach_v1991@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 23.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2024

Принята к публикации / Revised 07.08.2024

УДК 616.711.6-002.16-089

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-04>

Создание и применение индивидуальных навигационных шаблонов при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника

Е. В. Ковалёв

Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Оценить планируемые и полученные результаты имплантации транспедикулярных винтов при помощи индивидуальных навигационных шаблонов у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы. По результатам компьютерной томографии проанализирована безопасность и точность установки транспедикулярных винтов (30 пациентов, 126 винтов) при помощи индивидуальных навигационных шаблонов.

Результаты. Степень безопасности 0 зарегистрирована в 96 % (121 винт), степень 1 — в 4 % (5 винтов). Случаев перфорации кости более чем на половину диаметра винта не было. В стандартном отклонении достоверных различий сагиттального угла между планируемой установкой и фактической траекторией винта не было выявлено. В аксиальной плоскости в точках входа и предполагаемого выхода винта в стандартном отклонении значимых различий не наблюдалось. Статистический анализ показал незначимые различия между планируемыми и фактическими результатами ($p > 0,05$).

Заключение. Использование индивидуальных навигационных шаблонов позволяет с высоким уровнем безопасности и точности имплантировать транспедикулярные винтовые конструкции в поясничном отделе позвоночника.

Ключевые слова: индивидуальные навигационные шаблоны, 3d-печать, дегенеративные заболевания поясничного отдела позвоночника

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковалев ЕВ. Создание и применение индивидуальных навигационных шаблонов при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):32–39. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-04>

Creation and application of individual navigation templates in surgical treatment of degenerative diseases of the lumbar spine

Evgeniy V. Kovalev

Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate planned and obtained results of implantation of pedicle screws using individual navigation templates in patients with degenerative diseases of the lumbar spine.

Materials and methods. Based on the results of computed tomography, the safety and accuracy of installing pedicle screws (30 patients, 126 screws) were analyzed using individual navigation templates.

Results. The degree of safety 0 is registered in 96% (121 screws), the degree 1 is in 4% (5 screws). There were no cases of bone perforation by more than half of the screw diameter. There were no significant differences in the standard deviation of the sagittal angle between the planned installation and the actual trajectory of the screw. In the axial plane, no significant differences in standard deviation were observed at the entry and expected exit points of the screw. Statistical analysis showed insignificant differences between the planned and actual results ($p > 0.05$).

Conclusion. The use of individual navigation templates makes it possible to implant pedicular screw structures in the lumbar spine with a high level of safety and accuracy.

Keywords: *individual navigation templates, additive technologies, 3d printing, degenerative diseases of the lumbar spine*

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kovalev EV. Creation and application of individual navigation templates in surgical treatment of degenerative diseases of the lumbar spine. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):32–39. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-04>

Введение

На сегодняшний день одним из основных вариантов стабилизации при травмах и заболеваниях позвоночника является транспедикулярный метод фиксации. Существуют несколько способов постановки транспедикулярных винтов. Традиционный метод «свободной руки» (free hand) с последующим рентгенологическим контролем, в основе которого лежит определение траектории введения винта по анатомическим ориентирам. Неточная и некорректная имплантация винта может привести к дестабилизации конструкции, а также вызвать серьезные неврологические нарушения [1–4].

Наиболее безопасными для пациента являются различные варианты компьютерной хирургической навигации. Оптимальным методом считается использование интраоперационного компьютерного томографа и навигационной станции. Данная технология является крайне дорогостоящей и требует определенных параметров специализированной операционной [5–7].

Одним из наиболее перспективных направлений современной медицины является использование аддитивных технологий — изготовление физических объектов по 3D-модели путем послойного добавления материала. Используя данные компьютерной томографии в ходе предоперационной подготовки, можно создать новый вариант хирургической навигации. Индивидуальные навигационные шаблоны — устройства, позволяющие наиболее безопасно и точно установить транспедикулярный винт [8–11].

Цель исследования

Оценить эффективность использования индивидуальных навигационных шаблонов, изготовленных путем аддитивных технологий, при проведении транспедикулярных винтов у пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника.

Материалы и методы

Проанализированы результаты имплантаций 126 транспедикулярных винтов в поясничном отделе позвоночника, выполненных

в 2021–2023 гг. В исследовании участвовали 30 пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника. Показаниями к хирургической стабилизации позвоночно-двигательного сегмента у пациентов были следующие диагнозы: грыжа межпозвоночного диска, рубцово-спаечный процесс, дегенеративный спондилолистез, дегенеративный стеноз позвоночного и корешкового канала.

Создание индивидуальных навигационных шаблонов включало последовательные этапы. Выполнялась компьютерная томография (КТ) поясничного отдела позвоночника с толщиной среза 1,25 мм. Изображения сохранялись в формате DICOM. В программе 3D Slicer для планирования изготовления шаблонов изображения из формата DICOM преобразовывались в 3D-модель фрагмента позвоночника в формате STL. В редакторе трехмерной графики Meshmixer удалялись лишние артефакты и проектировались индивидуальные навигационные шаблоны на 3D-модели позвоночника. Каждый шаблон имел направляющий полый цилиндр и две поверхности контакта с дорсальной частью позвонка. Направляющий цилиндр строился таким образом, чтобы направлять резьбовую часть спицы Киршнера в тело позвонка через корень дуги, обеспечивая при этом расположение винтов строго в костных структурах. В Cura 4.4 создавался файл печати в формате Gcode. Печать осуществлялась технологией струйного наложения расплавленной полимерной нити из ударопрочного полистирола или полилактида. Полученные модели шаблонов стерилизовали в низкотемпературном стерилизаторе.

В процессе операции дорсальные структуры позвонков очищали от мягких тканей, после чего шаблон прикладывали до ощущения полного контакта. Точками опоры шаблонов являются анатомические образования дужек позвонков. Каждый индивидуальный навигационный шаблон накладывался на задний опорный комплекс позвонков. При этом его опорные поверхности были смоделированы таким образом, чтобы полностью повторять анатомические особенности прилегающей поверхности (рисунок 1).

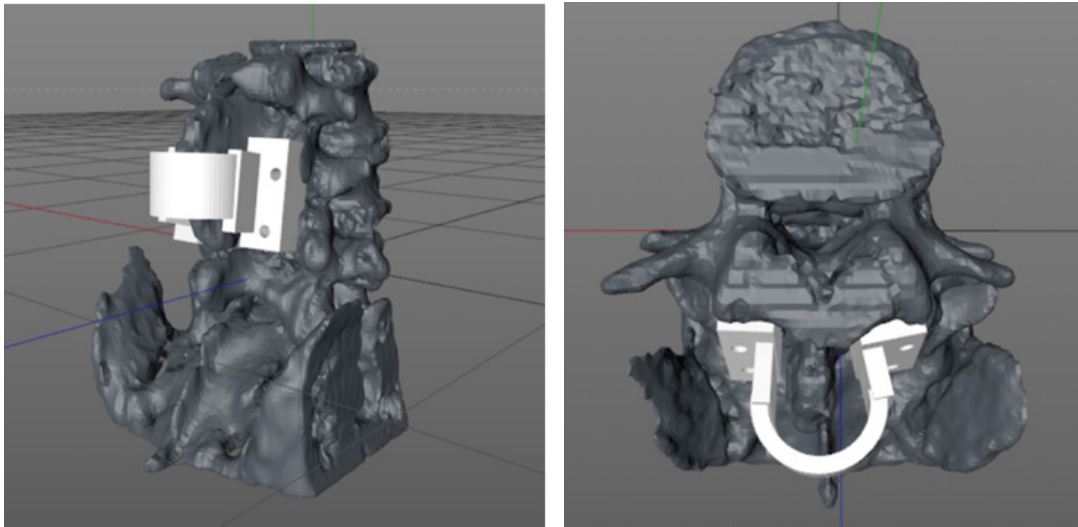


Рисунок 1. Дизайн расположения индивидуального навигационного шаблона в поясничном отделе позвоночника
Figure 1. Design of the location of an individual navigation template in the lumbar spine

Полые направляющие цилиндры в шаблонах имели внутренний диаметр 4 мм. В направляющие цилиндры шаблонов устанавливался тубус, через который проводили спицу Киршнера с резьбой диаметром 3 мм. Спицу проводили через дугу и корень в тело позвонка. Далее по спице проводили канюлированный метчик, формировали канал для дальнейшего введения моно- или полиаксиальных винтов [12]. Собственно уста-

новка винтов и монтаж фиксатора выполнялись обычным образом (рисунок 2). Вышеуказанные этапы создания и проектирования индивидуального навигационного шаблона выполнены на основании разработанного устройства (патент на полезную модель ВУ 12703).

После операции выполнялась КТ поясничного отдела позвоночника в зоне выполненного вмешательства.

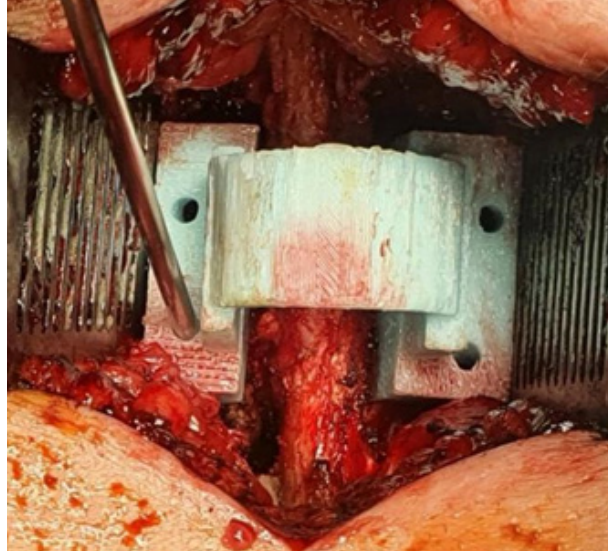
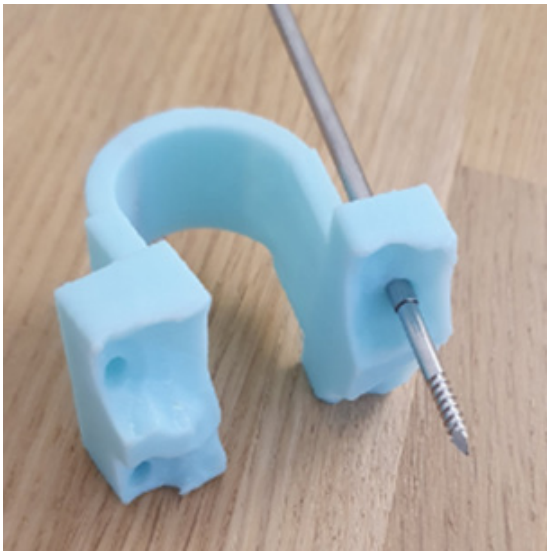


Рисунок 2. Форма и применение индивидуального навигационного шаблона в поясничном отделе позвоночника
Figure 2. The shape and application of an individual navigation template in the lumbar spine

Безопасность установки винтов оценивали методом Капелуа et al. по данным КТ-исследования (таблица 1) [13]. Степень 0 считается без-

опасным расположением винта в ножке позвонка (рисунок 3).

Таблица 1. Оценка безопасности установленных винтов методом Kaneyama et al.
Table 1. Safety assessment of installed screws by Kaneyama et al.

Степень	Расположение винта
Степень 0	Винт находится полностью внутри костных структур
Степень 1	Винт частично перфорирует костную структуру, но более 50 % диаметра винта находится внутри кости
Степень 2	Винт перфорирует костную структуру, при этом более 50 % диаметра винта находится за пределами кости
Степень 3	Винт находится полностью за пределами кости

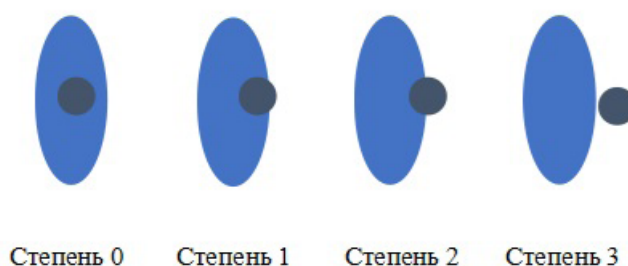


Рисунок 3. Оценка корректности положения транспедикулярного винта относительно корня дуги по методу Kaneyama et al.

Figure 3. Evaluation of position accuracy of the pedicular screw relative to the root of the arc by the method of Kaneyama et al.

Точность установки винтов оценивали путем сравнения параметров планируемых и полученных данных: класс 1 — ось винта отклоняется менее чем на 2 мм от планируемой траектории; класс 2 — ось винта отклоняется более чем на 2 мм, но менее 4 мм; класс 3 — девиация более 4 мм [12]. Проводили сравнение углов в са-

гиттальной плоскости, а также расстояния точки входа и предполагаемого выхода винта до средней линии позвонка. Определение параметров исследуемых данных происходило в программном обеспечении RadiAnt DICOM Viewer, Cinema 4D (рисунки 4, 5).

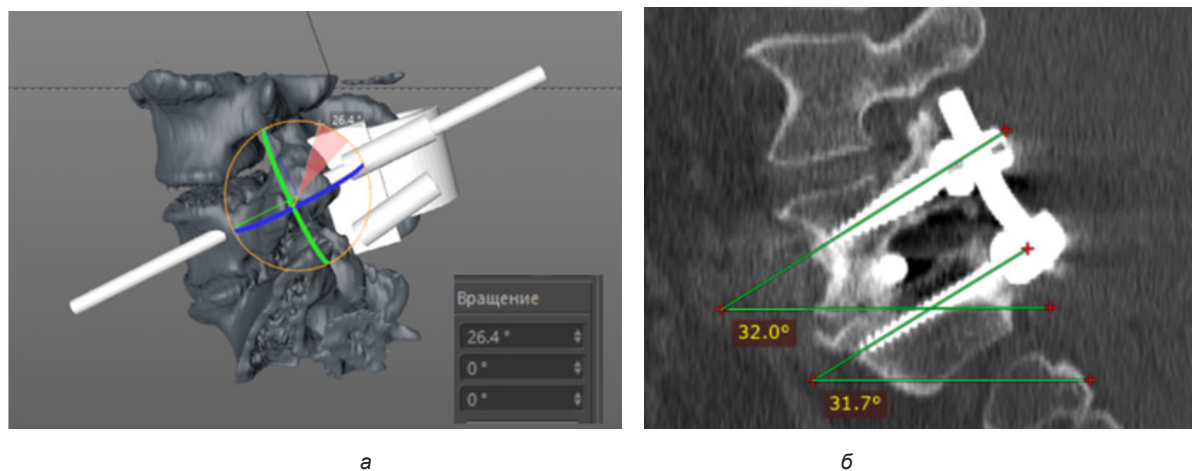


Рисунок 4. Схема определения параметров планируемых и полученных данных в сагиттальной плоскости:
а — определение планируемого угла винта; б — определение полученного угла винта
Figure 4. Scheme for determining the parameters of planned and obtained data in the sagittal plane:
a — determination of the planned screw angle; b — determination of the obtained screw angle

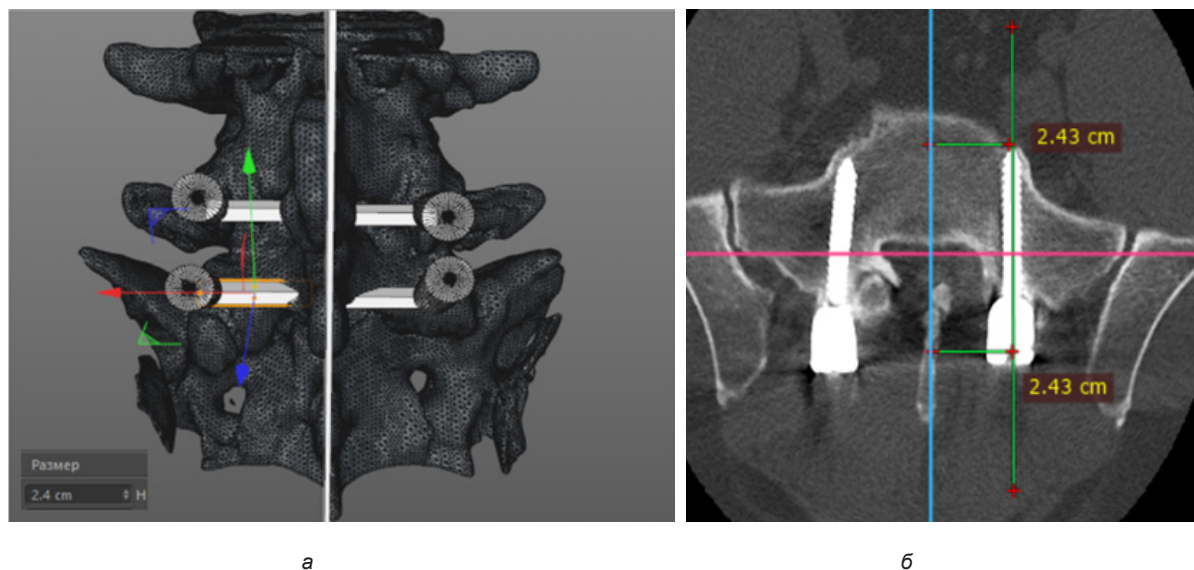


Рисунок 5. Схема определения параметров точек входа и выхода планируемых и полученных данных: а — определение планируемой точки входа винта в горизонтальной плоскости; б — определение параметра точки входа и выхода установленного винта в аксиальной плоскости
 Figure 5. Scheme for determining the parameters of the entry and exit points of planned and received data: а — determination of the planned entry point of the screw in the horizontal plane; б — determination of the parameter of the entry and exit point of the installed screw in the axial plane

Статистический анализ результатов проводился с использованием программы «Statistica», 10. Проверка нормальности распределения полученных значений выполнена с помощью метода описательной статистики (гистограммный анализ), данные описывали как минимум-максимум и медиана. Данные в исследовании были распределены ненормально, исходя из этого для дальнейшего анализа был выбран непараметрический Т-критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых непараметрических выборок. Результат считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты

В результате применения индивидуального навигационного шаблона на практике отмечена высокая степень соответствия навигационного шаблона с костными структурами позвонка, ко-

торая достигнута путем проектирования шаблона с двумя протяженными точкам контакта. По КТ-данным 121 (96 %) установленный винт находился строго в костных структурах позвонка и соответствовал степени безопасности 0 по методу Kaneyama et al., а 5 (4 %) винтов — степени безопасности 1.

В стандартном отклонении достоверных различий сагиттального угла между планируемой установкой и фактической траекторией винта для поясничного отдела позвоночника слева и справа не было выявлено (таблица 2). В аксиальной плоскости в точках входа и предполагаемого выхода винта в стандартном отклонении значимых различий не наблюдалось (таблица 3). Статистический анализ показал незначимые различия между планируемыми и фактическими результатами ($p > 0,05$).

Таблица 2. Сравнение отклонений планируемого угла винта с полученным углом
 Table 2. Comparison of deviations of the planned screw angle with the obtained angle

Угол траектории направления винта	Планируемый заданный угол		Полученный фактический угол	
	направление справа	направление слева	направление справа	направление слева
Угол в сагиттальной плоскости,°	17,6±7,1	17,4±7,3	18,5±7,2*	17,6± 7,1*

*Статистически незначимая разница по сравнению с заданным углом ($p > 0,05$).

Таблица 3. Сравнение отклонений планируемой траектории винта с полученной траекторией
 Table 3. Comparison of deviations of the planned trajectory of the screw with the obtained trajectory

Траектория направления винта	Направление траектории справа, см	Направление траектории слева, см
Начало планируемой траектории	2,01±0,32	2,14±0,24
Начало полученной траектории	2,11±0,3*	2,11±0,26*
Окончание планируемой траектории	1,34±0,34	1,73±0,7
Окончание полученной траектории	1,26±0,36*	1,46±0,36*

*Статистически незначимая разница по сравнению с заданным расстоянием ($p > 0,05$).

Обсуждение

Транспедикулярная фиксация для создания задней стабилизации широко используется в грудном и поясничном отделах позвоночника. Применение данной методики требует знаний анатомии и индивидуальных особенностей структур позвонка. Использование индивидуальных навигационных шаблонов в спинальной нейрохирургии является новым методом в хирургической навигации. При поиске в базах данных Pubmed, Google Scholar, Elibrary найдено 24 публикации. Количество статей увеличивается с 2014 г., что указывает на актуальность и новизну данной технологии. К предпосылкам применения навигационных шаблонов можно отнести появление специализированных компьютерных программ и широкое использование трехмерной печати.

Применение навигационных шаблонов в хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника имеет ряд особенностей. Для применения шаблонов необходимо полностью удалить мягкие ткани в месте его приложения для увеличения поверхности контакта и исключения его смещения. В поясничном отделе позвоночника стандартное введение транспедикулярного винта не подходит из-за мощного паравертебрального мышечного корсета, что препятствует расположению шаблона и направлению инструмента. Направляющие шаблона строились таким образом, чтобы винт устанавливался более ровно или с небольшой конвергенцией.

В поисках новых методов имплантации транспедикулярных винтов ряд авторов задают направления винтам субкортикально с латеральной конвергенцией, тем самым уменьшая давление мышц на инструмент хирурга [14–16]. В 2018 г. Т. Kaito и соавт. провели трупное исследование, были созданы индивидуальные навигационные шаблоны для трех трупных образцов поясничного отдела позвоночника (L1–S1). Имплантировались 35 транспедикулярных винтов с

субкортикальным расположением. Из 35 винтов 32 (91,4 %) были установлены полностью внутри костных структур. Небольшое количество наблюдений указывает на необходимость дальнейших клинических исследований для подтверждения рентгенологических и клинических результатов [15].

В 2020 г. Р. А. Коваленко и соавт. провели исследование имплантации 130 транспедикулярных винтов по методике MidLIF. Авторы сделали выводы, что применение индивидуальных навигационных шаблонов для установки транспедикулярных винтов с субкортикальной имплантацией обеспечивает их правильное и безопасное позиционирование со значительным сокращением времени операции, так и лучевой нагрузки по сравнению с интраоперационным флюороскопическим контролем [14].

Создание индивидуальных навигационных шаблонов актуально при хирургическом лечении дегенеративных заболеваний поясничного отдела позвоночника, а также при ревизионных хирургических вмешательствах, где установка винта затруднена из-за измененной анатомии и рубцовой ткани после предыдущих операций.

Применение индивидуального навигационного шаблона показало незначимые различия между планируемыми и фактическими результатами ($p > 0,05$) точности и безопасности имплантации транспедикулярного винта при его более прямом позиционировании. Двухуровневые билатеральные навигационные шаблоны с опорой на часть дорзальных структур позвонка, изготовленные по технологии наложения расплавленной полимерной нити из полилактида или высокопрочного полистерола, позволяют добиться высокой точности имплантации.

Применение навигационных шаблонов улучшает средства оказания помощи пациентам с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Упрощение технологии производства шаблона уменьшит время его создания и расширит возможности применения в хирургии позвоночника.

Использование аддитивных технологий в медицине ускорит обучение молодых специалистов в хирургической практике.

Заключение

Технология 3D-печати является доступным и перспективным направлением в спинальной нейрохирургии и снижает риски мальпозиции

винтов при их транспедикулярной установке в поясничном отделе позвоночника. Экспериментально доказано, что использованный метод создания и изготовления индивидуальных навигационных шаблонов позволяет с высоким уровнем безопасности имплантировать винтовые конструкции.

Список литературы / References

- Karapinar L, Erel N, Ozturk H, Altay T, Kaya A. Pedicle screw placement with a free hand technique in thoracolumbar spine: is it safe? *J Spinal Disord Tech.* 2008;21(1):63-67. DOI: <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e3181453dc6>
- Губин А.В., Рябых С.О., Бурцев А.В. Ретроспективный анализ мальпозиции винтов после инструментальной коррекции деформации грудного и поясничного отделов позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2015;12(1):8-13. DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2015.1.8-13>
- Gubin AV, Ryabykh SO, Burtsev AV. Retrospective analysis of screw malposition following instrumented correction of thoracic and lumbar spine deformities. *Hir Pozvonoc.* 2015;12(1):8-13. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2015.1.8-13>
- Parker SL, McGirt MJ, Farber SH, Amin AG, Rick AM, Suk I, Witham TF. Accuracy of free-hand pedicle screws in the thoracic and lumbar spine: analysis of 6816 consecutive screws. *Neurosurgery.* 2011;68(1): 170-178. DOI: <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181fdaf4>
- Fichtner J, Hofmann N, Rienmüller A, Buchmann N, Gempt J, Kirschke JS, et al. Revision Rate of Misplaced Pedicle Screws of the Thoracolumbar Spine-Comparison of Three-Dimensional Fluoroscopy Navigation with Freehand Placement: A Systematic Analysis and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2018;109:e24-e32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.091>
- Perdomo-Pantoja A, Ishida W, Zygorakis C, Holmes C, Iyer RR, Cottrill E, et al. Accuracy of Current Techniques for Placement of Pedicle Screws in the Spine: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis of 51,161 Screws. *World Neurosurg.* 2019;126:664-678.e3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.217>
- Shin BJ, James AR, Njoku IU, Härtl R. Pedicle screw navigation: a systematic review and meta-analysis of perforation risk for computer-navigated versus freehand insertion. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(2):113-122. DOI: <https://doi.org/10.3171/2012.5.SPINE11399>
- Tian NF, Huang QS, Zhou P, Zhou Y, Wu RK, Lou Y, Xu HZ. Pedicle screw insertion accuracy with different assisted methods: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur. Spine J.* 2011;20(6):846-859. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1577-5>
- Бурцев А.В., Павлова О.М., Рябых С.О., Губин А.В. Компьютерное 3D-моделирование с изготовлением индивидуальных лекал для навигирования введения винтов в шейном отделе позвоночника. *Хирургия позвоночника.* 2018;15(2):33-38. DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.33-38>
- Burtsev AV, Pavlova OM, Ryabykh SO, Gubin AV. Computer 3D modeling with the production of individual patterns for navigating the introduction of screws in the cervical spine. *Hir Pozvonoc.* 2018;15(2):33-38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2018.2.33-38>
- Merc M, Recnik G, Krajnc Z. Lumbar and sacral pedicle screw placement using a template does not improve the midterm pain and disability outcome in comparison with free-hand method. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(5):583-589. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00590-017-1904-1>
- Коваленко Р.А., Пташников Д.А., Чербило В.Ю., Кашин В.А. Сравнительный анализ результатов имплантации транспедикулярных винтов в грудном отделе позвоночника с использованием индивидуальных навигационных матриц и методики free hand. *Травматология и ортопедия России.* 2020;26(3):49-60. DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-49-60>
- Kovalenko RA, Ptashnikov DA, Cherebillo VYu, Kashin VA. Comparison of the Accuracy and Safety of Pedicle Screw Placement in Thoracic Spine Between 3D Printed Navigation Templates and Free Hand Technique. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2020;26(3):49-60. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-3-49-60>
- Chen H, Wu D, Yang, Guo K. Clinical Use of 3D Printing Guide Plate in Posterior Lumbar Pedicle Screw Fixation. *Med Sci Monit.* 2015;21:3948-3954. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.895597>
- Коваленко Р.А., Кашин В.А., Чербило В.Ю., Шарифов Р.М., Мирончук Р.Р., Акопов А.Л. и др. Определение оптимального дизайна навигационных матриц для транспедикулярной имплантации в шейном и грудном отделах позвоночника: результаты кадавер-исследования. *Хирургия позвоночника.* 2019;16(4):77-83. DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.77-83>
- Kovalenko RA, Kashin VA, Cherebillo VYu, Sharifov RM, Mironchuk RR, Akopov AL, et al. Determination of optimal design of navigation templates for transpedicular implantation in the cervical and thoracic spine: results of cadaveric studies. *Hir. Pozvonoc.* 2019;16(4):77-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.14531/ss2019.4.77-83>
- Kaneyama S, Sugawara T, Sumi M. Safe and accurate midcervical pedicle screw insertion procedure with the patient-specific screw guide template system. *Spine.* 2015;40(6):341-348. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000772>
- Коваленко Р.А., Кашин В.А., Чербило В.Ю. Индивидуальные навигационные шаблоны для установки субкортикальных винтов в поясничном отделе позвоночника. *Современные технологии в медицине.* 2021;13(5):41. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.5.05>
- Kovalenko RA, Kashin VA, Cherebillo VYu. Individual navigation templates for subcortical screw placement in lumbar spine. *Sovremennyye tehnologii v medicine.* 2021;13(5):41. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.5.05>
- Kaito T, Matsukawa K, Abe Y, Fiechter M, Zhu X, Fantigrossi A. Cortical pedicle screw placement in lumbar spinal surgery with a patient-matched targeting guide: a cadaveric study. *J. Orthop. Sci.* 2018;23(6):865-869. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jos.2018.06.005>
- Marengo N, Matsukawa K, Monticelli M, Ajello M, Pacca P, Cofano F, et al. Cortical bone trajectory screw placement accuracy with a patient-matched 3-dimensional printed guide in lumbar spinal surgery: a clinical study. *World Neurosurg.* 2019;130: e98-e104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.241>

Информация об авторе / Information about the author

Ковалёв Евгений Владимирович, врач-нейрохирург,
У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель,
Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-2897>
e-mail: kovalevsurgery@mail.ru

Evgeniy V. Kovalev, Neurosurgeon, Gomel Regional
Clinical Hospital, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2358-2897>
e-mail: kovalevsurgery@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ковалёв Евгений Владимирович
e-mail: kovalevsurgery@mail.ru

Evgeniy V. Kovalev
e-mail: kovalevsurgery@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 28.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 18.07.2024

Принята к публикации / Revised 07.08.2024



Изменения микробиома кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом

Л. А. Порошина, П. С. Садченко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить особенности видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике у пациентов с atopическим дерматитом.

Материалы и методы. У 50 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 1 до 17 лет проведено микробиологическое исследование кала для определения видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике.

Результаты. У 84 % детей, страдающих atopическим дерматитом, выявлено изменение видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике. Снижение количества лактобактерий и/или бифидобактерий наблюдалось у половины пациентов, изменение качественного и количественного состава кишечной палочки определялось у 50 % детей с atopическим дерматитом: I степень тяжести дисбиоза кишечника была выявлена у 5 (10 %) пациентов с atopическим дерматитом, II степень — у 16 (32 %) человек, III степень — у 21 (42 %) ребенка.

Заключение. У детей, страдающих atopическим дерматитом, выявлена частая встречаемость дисбиоза кишечника преимущественно за счет снижения основных представителей облигатной микрофлоры кишечника, бифидо- и лактобактерий, а также за счет изменения качественного и количественного состава кишечной палочки.

Ключевые слова: лактобактерии, бифидобактерии, кишечная палочка, золотистый стафилококк

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: Порошина ЛА, Садченко ПС. Изменения микробиома кишечника у детей, страдающих atopическим дерматитом. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):40–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-05>

Changes in the gut microbiome in children with atopic dermatitis

Larysa A. Paroshyna, Polina S. Sadchenko

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To determine the peculiarities of species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine of patients with atopic dermatitis.

Materials and methods. Fecal microbiologic examination was carried out in 50 children with atopic dermatitis aged from 1 to 17 years to determine the species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine.

Results. The change in the species composition and quantitative ratios of microorganisms in the intestine was detected in 84% of children with atopic dermatitis. Decreases in the number of lactobacilli and/or bifidobacteria were observed in half of the patients, changes in the qualitative and quantitative composition of *Escherichia coli* were detected in 50% of children with atopic dermatitis. The I severity level of intestinal dysbiosis was detected in 5 (10%) patients with atopic dermatitis, II level - in 16 (32%) patients, III level - in 21 (42%) children.

Conclusion. In children suffering from atopic dermatitis the frequent occurrence of intestinal dysbiosis was revealed mainly due to the decrease of the main representatives of the obligate intestinal microflora, bifido- and lactobacilli, as well as due to changes in the qualitative and quantitative composition of *Escherichia coli*.

Keywords: lactobacilli, bifidobacteria, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

Author contributions. All authors contributed substantially to the search and analysis 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 study was conducted without sponsorship.

For citation: Paroshyna LA, Sadchenko PS. Changes in the gut microbiome in children with atopic dermatitis. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):40–44. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-05>

Введение

Многочисленные научные исследования последних лет показали, что микробиом кишечника играет роль в модуляции развития заболеваний, выходящих за пределы желудочно-кишечного тракта, включая кожные заболевания [1–5]. Ось «кишечник – кожа» означает двунаправленную связь между микробиомом кишечника и здоровьем кожи [1–3]. Эта связь регулируется несколькими механизмами, включая кишечную проницаемость, изменение иммунного гомеостаза и медиаторов воспаления, дисбаланс бактерий, продуцирующих коротко- и среднецепочечные жирные кислоты [1–3]. Микробиом кишечника обеспечивает защитные функции (стимулирует развитие иммунной системы, обеспечивает устойчивость к колонизации патогенами), влияет на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [4].

Кишечник и кожа имеют несколько схожих характеристик и являются частями общей иммунной и эндокринной систем [3, 5]. Развитие заболеваний кишечника обычно сопровождается проявлениями кожных поражений, и это подразумевает, что связь между ними может влиять на состояния друг друга [3]. Разнообразие микроорганизмов, обитающих на поверхности кожи, расширяет представление о коже как экосистеме, в которой эпидермис, иммунные клетки и микробиота взаимодействуют друг с другом для поддержания целостности барьера и функционального иммунитета [2, 3].

Дисрегуляция микробиоты наблюдается при многих воспалительных заболеваниях кожи, таких как атопический дерматит, розацеа, псориаз и псориатический артрит, экзема, красный плоский лишай [1, 4].

Многочисленными исследованиями была выявлена тесная взаимосвязь состояния кишечного биоценоза и течения аллергических дерматозов [3, 5–7]. Показано, что наличие качественных и количественных нарушений кишечного биоценоза оказывает значительное влияние на состояние кожи [6]. Так, на фоне возникающего дисбиоза микрофлора приобретает более выраженную патогенность, что способствует хронизации патологических процессов [6, 7].

Последние достижения свидетельствуют о том, что атопический дерматит — это заболевание, связанное с изменением взаимоотношений между хозяином и микроорганизмами, которые

имеют сложную патофизиологию [3, 8]. Нарушенный эпидермальный барьер, микробная флора кожи и aberrantный иммунитет могут образовать порочный круг, приводящий к клиническим проявлениям в виде формирования экзематозных очагов на коже. Генетические факторы (дефект филаггрина, нарушение иммунной регуляции) при атопическом дерматите ведут к нарушению барьерной функции эпидермиса, дисбиозу и воспалению [5, 8]. Исследования микробиома кожи у пациентов с атопическим дерматитом выявили изменение ее микробного пейзажа, характеризующегося снижением бактериального разнообразия и преобладанием *Staphylococcus aureus* в коже пациентов [3, 8]. Этому благоприятствуют определенные свойства атопической кожи: снижение продукции антимикробных пептидов, повышение pH и, как следствие, снижение защитных свойств кожи и облегчение бактериальной адгезии [8]. В исследованиях, проведенных на моделях животных, доказаны взаимосвязи между микробиомом кожи и ее барьерной функцией при атопическом дерматите [9].

По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с атопическим дерматитом снижается микробное разнообразие кишечника, и для этих пациентов характерно значительное уменьшение «полезных микроорганизмов», таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium prausnitzii* spp [10], при увеличении колонизации *E. coli*, *Clostridium difficile* и *Staphylococcus aureus* [10, 11]. Эти изменения кишечной микробной колонизации были продемонстрированы еще до каких-либо клинических проявлений атопического дерматита в раннем возрасте, что указывает на дисбиоз кишечника как одну из причин заболевания [11]. У младенцев с меньшим микробным разнообразием кишечника наблюдалась большая восприимчивость к атопическому дерматиту. Поперечное исследование среди 1440 детей показало, что альфа-разнообразие кишечной микробиоты тесно связано со снижением риска развития экземы [12] у детей, при этом не была подтверждена его роль у взрослых [5, 13]. M. Kalliomaki и его коллеги выявили, что у детей, предрасположенных к развитию аллергических заболеваний, преобладают клостридии и наблюдается сниженное содержание бифидобактерий [14]. Также было установлено, что у здоровых детей и детей с атопией присутствует разная колонизация кишечника штаммами бифидобактерий.

Например, у здоровых детей чаще встречаются *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infants* и *Bifidobacterium longum*, в то время как у детей с аллергией чаще встречается *Bifidobacterium adolescentis*, который более характерен для микробиоценоза взрослых [15].

Микрофлора кишечника воздействует как на весь обмен веществ хозяина, так и на формирование кожной микробиоты, нарушения которой могут обусловить развитие кожных заболеваний [7, 16].

Цель исследования

Определить особенности видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике у пациентов с атопическим дерматитом.

Материалы и методы

У 50 детей с атопическим дерматитом (19 мальчиков и 31 девочка) в возрасте от 1 до 17 лет проведено микробиологическое исследование видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике. Легкая степень атопического дерматита была у 16 детей, средняя — у 22, тяжелая — у 2. Сопутствующая патология представлена бронхиальной астмой — 13 детей, аллергическим риноконъюнктивитом — 35 детей, гастроэзофагеальным рефлюксом — 10 детей (у 1 из них также был эзофагит), малыми аномалиями развития сердца — 4 детей. Все обследуемые в течение трех дней до взятия пробы соблюдали диету с исключением продуктов, усиливающих брожение в кишечнике. Из группы исследования были исключены дети, которые принимали антимикробные лекарственные средства на момент исследования или закончили их прием менее чем за три дня до проведения исследования. Критериями исключения из группы исследования также являлось наличие острых инфекционных заболеваний, проведение иммунодепрессивной терапии или химиотерапии. У пациентов наблюдались сопутствующие заболевания: бронхиальная астма, аллергический риноконъюнктивит, поверхностный гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, малые аномалии развития сердца. Исследование проводилось на базе учреждения «Гомельская детская областная клиническая больница».

Материалом для исследования являлись испражнения, полученные после естественной дефекации и собранные в стерильный герметичный контейнер, которые забирались у пациентов не менее чем через 8–10 ч после последнего приема пищи из средней порции кала в количестве не менее 1 г, патологические примеси

(слизь, хлопья, гной при их наличии) включали в исследуемую пробу. Один грамм нативного кала гомогенизировали в 9 мл 0,85 % раствора натрия хлорида, получая исходное разведение материала (10^{-1}). Из исходного разведенного материала готовили ряд последующих разведений в физиологическом растворе до 10^{-9} , 10^{-10} . Из приготовленных разведений делали дозированные посеvy на питательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов (бифидобактерии, лактобактерии, энтеробактерии, энтерококки, клостридии, кишечные палочки (типичные, лактозонегативные, гемолитические), протей, стафилококк золотистый, дрожжеподобные грибы рода кандиды) в соответствии с требованиями инструкции по применению от 19.03.2010 № 086-0310 «Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника». Все посеvy инкубировали при температуре 37 °C в течение 24–48 ч; чашки со средой Сабуро оставляли после этого еще на двое суток при комнатной температуре 18–24 °C.

Определяли наличие и характер дисбиотических изменений микрофлоры кишечника, оценивали степени тяжести дисбактериоза [16]. Степень изменения микрофлоры кишечника определялась при наличии стойких отклонений от нормы, по качественным и количественным показателям в зависимости от возраста пациентов.

Анализ результатов проводился с помощью программы Excel с применением инструмента описательной статистики. Полученные данные сравнивали с интервалами нормы.

Результаты

При проведении микробиологического исследования из дистальных отделов кишечника во всех посевах была выделена *E. coli*, обладающая нормальной ферментативной активностью, являющаяся основным симбионтом аэробной микрофлоры. Повышение количества данного микроорганизма (более 10^8 КОЕ/г) выявлено у 13 (26,0 %) детей, снижение количества *E. coli* (10^6 КОЕ/г и менее) отмечалось у 8 (16 %) человек. *E. coli* со сниженной ферментативной активностью была идентифицирована у 20 (40 %) детей, при этом количество микроорганизмов в 1 г фекалий превышало нормативные показатели и было более 10 % от общего числа *E. coli* у 14 (28,0 %) пациентов. *E. coli* гемолитические в количестве более 10 % от общего числа выделялись в бактериологическом посеve фекалий у 7 (14,0 %) детей с атопическим дерматитом.

Протеи, относящиеся к условно-патогенным микроорганизмам, не выявлены ни в одном из посевов.

Золотистый стафилококк идентифицирован у 11 (22,0 %) детей, большое количество данных микроорганизмов (10^3 КОЕ/г и более) отмечалось у 4 (8,0 %) пациентов.

Энтерококки выделены из исследуемого материала у 46 (92,0 %) детей. Избыточная колонизация данными микроорганизмами (более 10^6 КОЕ/г) наблюдалась у 7 (14,0 %) пациентов.

Дрожжеподобные грибы рода кандиды определялись в посевах фекалий у 11 (22,0 %) пациентов, превышение их количества более 10^4 КОЕ в 1 г фекалий наблюдалось у 2 (4,0 %) человек.

Клостридии — представители факультативной микрофлоры кишечника выявлялись у 42 (84 %) пациентов, их количество превышало нормальное значение (более 10^5 КОЕ/г) у 8 (16 %) детей.

У половины детей с атопическим дерматитом отмечалось снижение основных представителей облигатной микрофлоры кишечника. Снижение количества бифидобактерий менее 10^8 КОЕ в 1 г фекалий наблюдалось у 9 (18,0 %) детей, недостаточное количество лактобактерий (менее 10^6 КОЕ/г) отмечено у 18 (36,0 %) пациентов. У 2 пациентов (4,0 %) наблюдалось снижение как лактобактерий, так и бифидобактерий.

Таким образом, дисбиоз кишечной микрофлоры определялся у 42 (84,0 %) детей с атопическим дерматитом. Наибольшее влияние на изменение состава микрофлоры кишечника обследованных детей (50 %) оказывало повышение количества кишечной палочки с нормальной, повышенной ферментативной активностью и гемолитической. Наблюдалась также тенденция к снижению количества представителей нормальной микрофлоры кишечного микробиома, так называемых «полезных бактерий», которая выявлялась у половины обследованных пациентов.

Первая степень тяжести дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^8 – 10^7 КОЕ/г, лактобактерий — до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, типичных эшерихий — до 10^6 – 10^5 КОЕ/г, повышение содержания типичных эшерихий до 10^9 – 10^{10} КОЕ/г) была выявлена у 5 (10 %) детей с атопическим дерматитом.

Вторая степень дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий — до 10^5 КОЕ/г и ниже, повышение содержания гемолитических эшерихий или других условно-патогенных бактерий до концентрации 10^5 – 10^7 КОЕ/г или обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^4 – 10^5 КОЕ/г) диагностирована у 16 (32 %) человек.

Третья степень дисбиоза кишечника (снижение содержания бифидобактерий до 10^7 КОЕ/г и ниже, лактобактерий — до 10^5 КОЕ/г и ниже, обнаружение ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в концентрации 10^6 – 10^7 и выше) определялась у 21 (42 %) пациента.

Заключение

Изменение видового состава и количественных соотношений микроорганизмов в кишечнике было выявлено у 84,0 % пациентов с атопическим дерматитом. Отмечались как снижение количества бифидо- и лактобактерий, избыточная колонизация кишечной палочкой и изменение ее свойств, так и патологическая колонизация кишечника условно-патогенными микроорганизмами. Дальнейшее изучение механизма взаимодействия между микробиотой кишечника и кожей позволит найти возможные мишени для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кожи.

Список литературы / References

- Olejniczak-Staruch I, Ciężyńska M, Sobolewska-Sztuchny D, Narbutt J, Skibińska M, Lesiak A. Alterations of the Skin and Gut Microbiome in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3998. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22083998>
- Myers B, Brownstone N, Reddy V, Chan S, Thibodeaux Q, Truong A, et al. The gut microbiome in psoriasis and psoriatic arthritis. *Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(6):101494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101494>
- Стома И.О., Карпов И.А. Микробиом человека. Минск: ДокторДизайн; 2018. 122 с.
Stoma IO, Karpov IA. Microbiome of the human being. Minsk: DoctorDesign; 2018. 122 p.
- Thye AY-K; Bah YR, Law J.W-F, Tan LT-H, He Y-W, Wong S-H, et al. Gut–Skin Axis: Unravelling the Connection between the Gut Microbiome and Psoriasis. *Biomedicines.* 2022;10:37. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051037>
- Fang Z, Li L, Zhang H, Zhao J, Lu W, Chen W. Gut Microbiota, Probiotics, and Their Interactions in Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Review. *Front Immunol.* 2021;12:720393. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.720393>
- O'Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The Gut–Skin Axis in Health and Disease: A Paradigm with Therapeutic Implications. *Bioessays.* 2016;38(11):1167–1176. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.201600008>
- Роживанова Т.А., Полеско И.В., Щербакова М.Ю. Современные представления о микробиоценозе кожи и кишечника у больных экземой и метаболическим синдромом. *Клиническая дерматология и венерология.* 2015;14(2):11–16. DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
Rozhivanova TA, Polesko IV, Scherbakova MY. Modern ideas about the microbiocenosis of skin and intestine in patients with eczema and metabolic syndrome. *Clinical dermatology and venereology.* 2015;14(2):11–16. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17116/klinderma201514211-16>
- Braun C, Patra V, Lina G, Nicolas JF, Vocanson M, Nosbaum A. The role of skin dysbiosis in atopic dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2022;32(4):439–444. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejkd.2022.4289>

9. Bradley CW, Morris DO, Rankin SC, Cain CL, Misis AM, Houser T, et al. Longitudinal Evaluation of the Skin Microbiome and Association with Microenvironment and Treatment in Canine Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2016;136(6):1182-1190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.023>
10. Воробьев А.А., Борисова Е.В., Моложавая О.С. Иммуносупрессивное действие патогенных грамотрицательных бактерий. *Вестник РАМН*. 2001;(2):21-25.
Vorobyev AA, Borisova EV, Molozhavaya OS. Immunosuppressive effect of pathogenic Gram-negative bacteria. *Vestnik RAMS*. 2001;(2):21-25. (In Russ.).
11. Kobayashi T, Nagao K. Host-microbial dialogues in atopic dermatitis. *International Immunology*. 2019;31(7):449-456. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz026>
12. Hu C, van Meel ER, Medina-Gomez C, Kraaij R, Barroso M, Kieft-de Jong J, et al. A population-based study on associations of stool microbiota with atopic diseases in school-age children. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):612-620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.001>
13. Zachariassen LF, Krych L, Engkilde K, Nielsen DS, Kot W, Hansen CH, et al. Sensitivity to Oxazolone Induced Dermatitis is Transferable with Gut Microbiota in Mice. *Sci Rep*. 2017;7:44385. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44385>
14. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants developing or not developing atopy. *J Allergy Clinical Immunology*. 2016;107:129-134. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.111237>
15. Ouwehand AC, Isolauri E, He F, Hashimoto H, Benno Y, Salminen S. Differences in Bifidobacterium flora composition in allergic and healthy infants. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108:144-145. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115754>
16. Burcelin R, Serino M, Chabo C, Blasco-BaqueV, Amar J. Gut microbiota and diabetes: from pathogenesis to therapeutic perspective. *Acta Diabetol*. 2011;48(4):257-273. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0333-6>
17. Солдаткин П.К. Дисбактериоз кишечника: учебное пособие. Благовещенск; 2015. 44 с.
Soldatkin PK. Intestinal dysbacteriosis: textbook. Blagoveshchensk; 2015. 44 p. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Порошина Лариса Александровна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Садченко Полина Сергеевна, студентка 4 курса лечебного факультета, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2700-4881>

e-mail: Sadchenko.polina@gmail.com

Larysa A. Paroshyna, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine №2, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1897-3575>

e-mail: plary@mail.ru

Polina S. Sadchenko, Student, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2700-4881>

e-mail: Sadchenko.polina@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Порошина Лариса Александровна

e-mail: plary@mail.ru

Larysa A. Paroshyna

e-mail: plary@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 30.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 26.06.2024

Принята к публикации / Revised 08.08.2024

УДК 575.174.015.3:616.36-003.826(476.2)

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

Полиморфизм генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области

Н. С. Брановицкая

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs738409) и гена *TM6SF2* (rs58542926) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и здоровых добровольцев, проживающих на территории Гомельской области.

Материалы и методы. Обследовано 127 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза печени в возрасте 55 (46; 62) лет и 98 здоровых добровольцев в возрасте 41 (31; 44) года. ДНК выделяли с помощью набора реагентов производства ООО «АртБиоТех» (Республика Беларусь) согласно инструкции производителя (набор предназначен для выделения РНК и ДНК из широкого спектра клинического материала).

Результаты. Полиморфизмы rs738409 в гене *PNPLA3* и rs58542926 гена *TM6SF2* ассоциированы с прогрессирующим течением неалкогольной жировой болезни печени (развитием стеатоза, фиброза и гепатоцеллюлярного рака). При исследовании полиморфизма гена *PNPLA3* генотип GG у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени встречался в 43 (34 %) случаях и показал значимую разницу с группой сравнения — 21 человек (21,4 %), $p = 0,0356$, генотип GC определился у 17 пациентов (13,3 %) и 15 здоровых лиц (15,3 %), $p = 0,7040$. При анализе полиморфизма гена *TM6SF2* генотип TT встречался у 2 (1,5 %) пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и 3 (3 %) здоровых лиц, генотип TC определился у 24 (19 %) пациентов и у 16 (16,4 %) здоровых лиц.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени распространенность генотипа GG гена *PNPLA3* значимо выше, чем у здоровых лиц. У здоровых лиц среди генотипов полиморфного локуса rs738409 *PNPLA3* наиболее распространенным оказался генотип CC (63,3 %). Для полиморфного локуса rs58542926 *TM6SF2* было характерно более частое присутствие генотипа CC (80,6 %).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, полиморфизм, *PNPLA3*, *TM6SF2*

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках НИР ГНТП «Разработать и внедрить метод оценки риска прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени с использованием молекулярно-генетических маркеров», № госрегистрации: 20221504 от 08.09.2022.

Для цитирования: Брановицкая НС. Полиморфизм генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, проживающих в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(3):45–51. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

Polymorphism of *PNPLA3* and *TM6SF2* genes in patients with nonalcoholic fatty liver disease resident at Gomel region

Natalia S. Branovitskaya

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To conduct a comparative analysis of the genotype distribution of polymorphic variants of the *PNPLA3* gene (rs738409) and the *TM6SF2* gene (rs58542926) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and healthy volunteers resident at Gomel region.

Materials and methods. 127 patients with nonalcoholic fatty liver disease without liver cirrhosis aged 55 (46; 62) and 98 healthy volunteers aged 41 (31;44) were examined. DNA was isolated using a set of reagents manufactured by «ArtBioTech» LLC, according to the manufacturer's instructions (the kit is designed to isolate RNA and DNA from a wide range of clinical material).

Results. The rs738409 polymorphism in the *PNPLA3* gene and rs58542926 of the *TM6SF2* gene is associated with the progressive course of nonalcoholic fatty liver disease (the development of steatosis, fibrosis and hepatocellular carcinoma). Through the study of the polymorphism of the *PNPLA3* gene the GG genotype occurred in 43 (34%) patients with nonalcoholic fatty liver disease, and it showed a significant difference with the comparison group — 21 people (21,4%), $p=0.0356$, the GC genotype was determined in 17 patients (13,3%) and 15 healthy individuals (15,3%), $p=0.7040$. When analyzing the polymorphism of the *TM6SF2* gene, TT genotype was found in 2 (1.5%) patients with nonalcoholic fatty liver disease, 3 (3%) healthy individuals; the TC genotype was determined in 24 (19%) patients and 16 (16.4%) healthy individuals.

Conclusion. As a result of the study, it was revealed that the prevalence of the GG genotype of the *PNPLA3* gene is significantly higher in patients with nonalcoholic fatty liver disease than in healthy individuals. In healthy individuals the CC genotype was the most common (63,3%) among the genotypes of the polymorphic locus rs738409 *PNPLA3*. The polymorphic locus rs58542926 *TM6SF2* was characterized by a more frequent presence of the CC genotype (80,6%).

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, polymorphism, *PNPLA3*, *TM6SF2*

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

Funding. The work was carried out within the research and development project of the State Research and Technical Program “To develop and implement a method for assessing the risk of progression of chronic hepatitis and cirrhosis of the liver using molecular genetic markers” State registration No.: 20221504 dated 09/08/2022.

For citation: Branovitskaya NS. Polymorphism of *PNPLA3* and *TM6SF2* genes in patients with nonalcoholic fatty liver disease resident at Gomel region. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):45–51. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-06>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из самых распространенных заболеваний печени в мире. Частота его встречаемости среди взрослого населения по данным Teng MLT с соавт. (2023) [1] составляет 47 случаев на 1000 населения. Распространенность НАЖБП существенно различается в зависимости от региона. Общая распространенность НАЖБП в Азии составляет примерно 30 %, в Европе — 30,9 %, в Северной Америке — 35,3 % (в США распространенность была зарегистрирована на уровне 47,8 %), в Южной Америке — 35,7 %, в Африке — 13,5 % [1]. В последние 20 лет произошло увеличение мировой распространенности НАЖБП практически вдвое, ее уровень составляет по данным различных авторов 25–46 % и варьирует в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности и методов диагностики [2, 3]. Это обусловлено распространенностью ожирения, метаболического синдрома (МС) и его компонентов, сахарного диабета 2-го типа, что также увеличивает риск развития тяжелой формы заболевания у взрослых и детей [4, 5].

Среди факторов, влияющих на развитие НАЖБП, выделяют несбалансированное питание, богатое углеводами и насыщенными жирными кислотами, а также низкую физическую активность, ведущую к набору массы тела [6]. Однако в последние годы стали активно проводиться исследования, результаты которых свидетельствуют о роли наследственных механизмов, predisposing к развитию и прогрессированию НАЖБП до фиброза и цирроза с возможной гепатоцеллюлярной карциномой [7]. Самая ран-

няя и наиболее широко известная геномная ассоциация представляет собой ген, кодирующий фосфолипазу 3, содержащую пататиноподобный домен (*PNPLA3*). Продуктом данного гена служит белок с одновременной активностью триглицеридлипазы и ацилглицеролтрансацилазы. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP) I148M (замена изолейцина на метион в позиции 148 белка) *PNPLA3* оказывает наибольшее влияние на прогрессирование НАЖБП. Белок *PNPLA3* обладает гидролазной активностью по отношению к триглицеридам и ретиниловым эфирам, способствуя ремоделированию липидных капель в гепатоцитах и звездчатых клетках печени [8]. Также недавно получены данные о том, что полиморфизм гена *TM6SF2* связан с повышением содержания жира в печени. *TM6SF2* высоко экспрессируется в печени и тонком кишечнике, а в варианте rs58542926 цитозин заменяется тимином в кодирующем нуклеotide 499, что приводит к замене глутамата на лизин. Последующие исследования подтвердили, что этот вариант связан с НАЖБП как у взрослых, так и у детей [9].

Выделяют следующие виды генотипов гена *PNPLA3*: генотип GG — ген в гомозиготном состоянии, GC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет. Для гена *TM6SF2*: генотип TT — ген в гомозиготном состоянии, TC — ген в гетерозиготном состоянии, CC — полиморфизма нет.

При этом распространенность полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* и rs58542926 в гене *TM6SF2*, ассоциированных с прогрессирующим течением НАЖБП, до настоящего времени среди населения Республики Беларусь, в том числе

у жителей Гомельской области, не изучалась. С учетом вышеизложенного представляется важным изучение этих факторов в данном регионе.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ распределения генотипов полиморфных вариантов гена *PNPLA3* (rs738409) и гена *TM6SF2* (rs58542926) у пациентов с НАЖБП и здоровых добровольцев, проживающих в Гомельской области.

Материалы и методы

Обследовано 127 пациентов, в их числе 51 (40 %) мужчина и 76 (60 %) женщин, с НАЖБП без цирроза печени, медиана возраста — 55 [46; 62] лет. Все пациенты имели индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², окружность талии у женщин составляла более 80 см, у мужчин — более 94 см. Группу сравнения составили 98 практически здоровых лиц: 39 (40 %) мужчин и 59 (60 %) женщин, медиана возраста — 41 [31; 44] год. Индекс массы тела у здоровых добровольцев составлял менее 25 кг/м², окружность талии у женщин — менее 80 см, у мужчин — менее 94 см. Критериями отбора в исследование для пациентов были: отсутствие хронических вирусных гепатитов, болезни Вильсона – Коновалова, аутоиммунных гепатитов, наследственного гемохроматоза, первичного склерозирующего холангита, первичного билиарного холангита, а также отсутствие злоупотребления алкоголем (> 30 г/л для мужчин и > 20 г/л для женщин) на протяжении их жизни. Ответы на вопросы опросника AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), который используется для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем, были отрицательными. Все пациенты не принимали в течение 6 месяцев гепатотоксичные препараты и биодобавки. Всем участникам исследования проведено комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование для подтверждения диагноза. Обследование включало антропометрию (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии и окружность бедер), анализы на маркеры вирусных гепатитов, биохимические показатели, такие как билирубин,

сывороточные трансаминазы (АЛТ, АСТ), ГГТП, щелочную фосфатазу, ЛДГ, иммунологическое исследование, исследование показателей обмена железа (сывороточное железо, ферритин, трансферрин), медь, церулоплазмин, липидограмму, глюкозу крови, гликированный гемоглобин, уровень инсулина, гормоны щитовидной железы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эластометрию печени. Все испытуемые были проинформированы о целях исследования и предстоящих процедурах, у них было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Молекулярно-генетический анализ проводился на базе научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) Гомельского государственного медицинского университета. Взятие крови проводили в вакуумную систему типа «Vacuette» с ЭДТА в соответствии со стандартной методикой. Лейкоциты для экстракции ДНК получали традиционным способом. Экстрагировали ДНК набором «АртРНК» (производитель «АртБиоТех», Республика Беларусь) согласно инструкции. На основании научных публикаций подобрана последовательность праймеров к исследуемым генам. Синтез праймеров производился ОДО «Праймтех» (Республика Беларусь) по заказу. Выявление генотипа *PNPLA3* проведено с помощью метода ПЦР-полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ампликонов. ПЦР проводили с 2 мкл ДНК в режиме амплификации с последующей электрофоретической детекцией ампликонов в 1,7 % агарозном геле. Ампликоны, полученные с помощью праймеров *PNPLA3*, обрабатывались рестриктазой *BstF5I* (*BseGI*). Ампликоны, полученные с помощью праймеров *TM6SF2*, обрабатывались рестриктазой *Hpy 188I*. Объем ампликона в одном образце — 6 мкл, рестриктазы — 0,3 мкл. Программа амплификации для гена *PNPLA3* составляет 35 циклов: денатурация 94° — 30 с, 94° — 30 с, 60° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин.; для гена *TM6SF2* (35 циклов): 94° — 30 с, 94° — 30 с, 66° — 30 с, 68° — 30 с, 4° — 3 мин. Нуклеотидная последовательность праймеров представлена в таблице 1.

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров
Table 1. Nucleotide sequence of primers

Название	Последовательность	Ожидаемая длина зоны, пар нуклеотидов (п. н.)
<i>PNPLA3</i> прямой	TGGGCCTGAAGTCCGAGGGT	333
<i>PNPLA3</i> обратный	CCGACACCAGTGCCCTGCAG	
<i>TM6SF2</i> прямой	GCATGGCACCAGCAGGTA	80
<i>TM6SF2</i> обратный	CCTGCACCATGGAAGGCAAATA	

Детекцию рестриктаз проводили при помощи электрофоретической разгонки в 2,5 % ага-

розном геле. Описание рестриктаз представлено в таблице 2.

Таблица 2. Описание рестриктаз *BstF5I* (*BseGI*), *Hpy 188I*
Table 2. Description of restrictionases *BstF5I* (*BseGI*), *Hpy 188I*

Рестриктаза	Температура инкубации, °С	Время инкубации, ч	Температура инактивации, °С	Время инактивации, мин.
<i>BstF5I</i> (<i>BseGI</i>)	55	2	80	20
<i>Hpy 188I</i>	37	2	65	20

Ожидаемая зона после амплификации гена *PNPLA3* — 333 п. н.

После обработки рестриктазой *BstF5I* (*BseGI*) могут визуализироваться три зоны размером 333, 200, 133 п. н. Образцы размером 333 п. н. соответствуют GG-генотипу, размером 200, 133 п. н. — CC-генотипу, размером 333, 200, 133 п. н. — GC-генотипу. Ожидаемая зона после амплификации гена *TM6SF2* — 80 п. н.

После обработки рестриктазой *Hpy 188I* визуализируются три зоны размером 80, 52, 28 п. н. Образцы размером 80 п. н. соответствуют TT-генотипу, размером 52, 28 п. н. — CC-генотипу, размером 80, 52, 28 п. н. — TC-генотипу.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспече-

ния «Statistica», 10.0. Количественные данные описывались с использованием непараметрических критериев — медианы (Med) и квартилей (q25, q75). Для сравнения долей в независимых группах использовался двухсторонний критерий Фишера (при n менее 10 использовалась поправка Йетса). За уровень статистической значимости принимался $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования полиморфизма гена *PNPLA3* и *TM6SF2* у пациентов с НАЖБП представлены на рисунке 1.

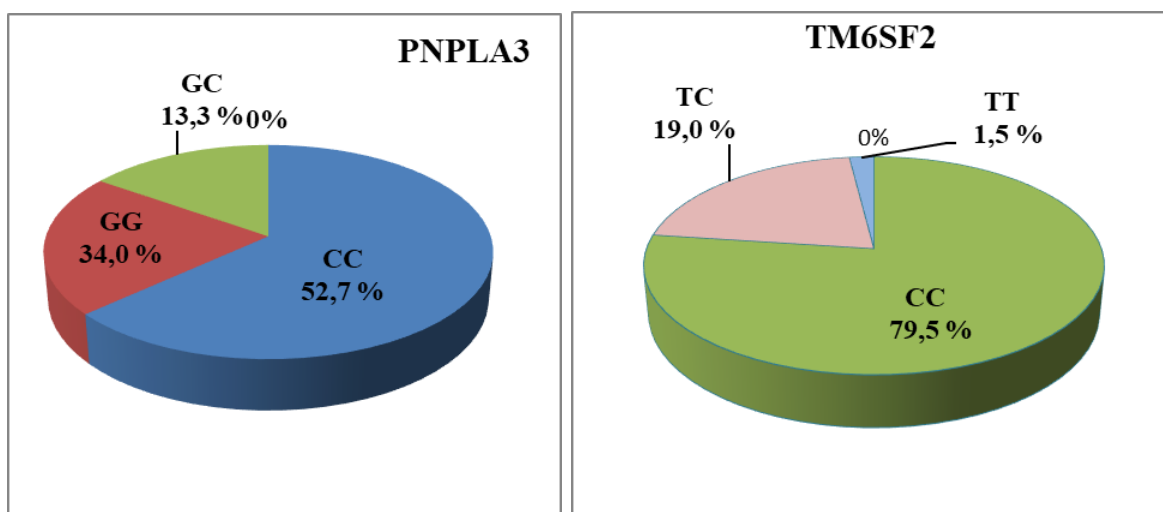


Рисунок 1. Частота встречаемости полиморфизма *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 у пациентов с НАЖБП
Figure 1. Frequency of occurrence of *PNPLA3* rs738409 and *TM6SF2* rs58542926 polymorphisms in patients with NAFLD

По результатам данного исследования полиморфизм гена *PNPLA3* среди пациентов Гомельской области с НАЖБП в гомозиготном варианте (GG) встречался в 43 (34 %) случаях. Гетерозиготный вариант (GC) оказался менее распространенным и выявлен у 17 человек (13,3 %) из чис-

ла обследуемых. Генотип CC зарегистрирован у 67 пациентов (52,7 %). Полиморфизм гена *TM6SF2* оказался менее распространенным по сравнению с полиморфизмом гена *PNPLA3* в данной группе обследуемых. Гомозиготный вариант (TT) составил 2 случая (1,5 %), гетерозиготный

вариант (TC) зарегистрирован у 24 пациентов (19 %). Самым распространенным при оценке полиморфизма гена *TM6SF2* оказался генотип CC, он определился у 79 (80,6 %) пациентов.

Анализ полиморфизма генов *PNPLA3* и *TM6SF2* у здоровых добровольцев представлен на рисунке 2.

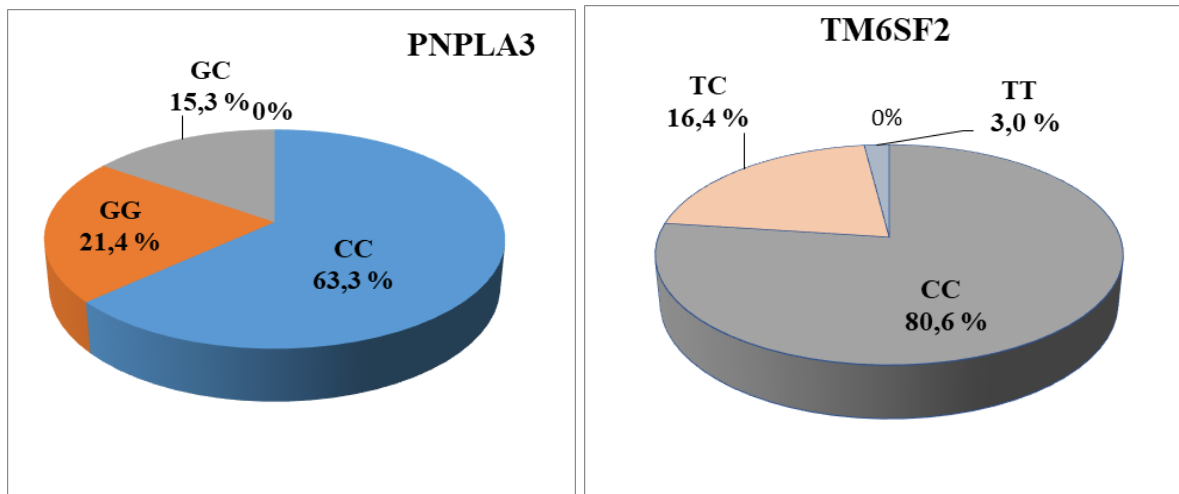


Рисунок 2. Частота встречаемости полиморфизма *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 у здоровых добровольцев
Figure 2. Frequency of occurrence of *PNPLA3* rs738409 and *TM6SF2* rs58542926 polymorphism in healthy volunteers

Как видно на рисунке 2, среди 98 здоровых добровольцев, проживающих на территории Гомельской области, наиболее частым вариантом гена *PNPLA3* является генотип CC — 62 человека (63,3 %), генотипы GG и GC встречались реже — в 21,4 и 15,3 % случаев соответственно. При анализе полиморфизма гена *TM6SF* генотип CC также был самым распространенным среди исследуемых, он определился у 79 человек

(80,6 %), вариант генотипа TT встречался у 3 человек (3 %), генотип TC — у 16 человек (16,4 %).

Далее был проведен сравнительный анализ распространенности полиморфизма генов *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 среди пациентов с НАЖБП и здоровых лиц, проживающих в Гомельской области. Результаты анализа полиморфизма гена *PNPLA3* приведены в таблице 3.

Таблица 3. Полиморфизм гена *PNPLA3* rs738409 в сравниваемых группах
Table 3. Polymorphism of the *PNPLA3* rs738409 in compared groups.

Генотип <i>PNPLA3</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Здоровые лица (n = 98)		p
	n	%	n	%	
GG	43	34	21	21,4	0,0356
GC	17	13,3	15	15,3	0,7040
CC	67	52,7	62	63,3	0,1352

Как видно из данных таблицы 3, при анализе полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 генотип GG среди пациентов с НАЖБП показал статистически значимую разницу с группой сравнения, $p < 0,05$. У носителей гетерозиготного генотипа GC и генотипа CC статистических различий в частоте встречаемости не выявлено. При этом в группе сравнения отмечается тенденция к более

высокой частоте генотипа CC по сравнению с основной группой (63,3 и 52,7 % соответственно).

При анализе полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 среди всех вариантов генотипа (TT, TC, CC) не отмечалось значимой разницы между пациентами с НАЖБП и здоровыми лицами (таблица 4).

Таблица 4. Полиморфизм гена *TM6SF2* rs58542926 в сравниваемых группах
 Table 4. Polymorphism of the *TM6SF2* rs58542926 in compared groups

Генотип <i>TM6SF2</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Здоровые лица (n = 98)		p
	n	%	n	%	
ТТ	2	1,5	3	3	0,1486
ТС	24	19	16	16,4	0,6552
СС	101	79,5	79	80,6	0,8681

Согласно полученным данным, при сопоставлении распределения частоты генотипов и аллелей полиморфизма гена *TM6SF2* самым распространенным оказался генотип СС как среди пациентов с НАЖБП, так и среди здоровых лиц.

Далее была рассмотрена частота встречаемости полиморфизма гена *PNPLA3* в сравнении

с данными, приведенными в литературных источниках. В качестве сравнения были использованы данные Luca Valenti с соавт. (2012) [10], в исследовании которых были изучены генотипы 144 пациентов с НАЖБП итальянского происхождения.

Таблица 5. Частота встречаемости полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 у пациентов с НАЖБП в сравнении с данными Luca Valenti с соавт.

Table 5. Frequency of *PNPLA3* gene polymorphism rs738409 in patients with NAFLD compared with data from Luca Valenti et al.

Генотип <i>PNPLA3</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Пациенты с НАЖБП по данным Luca Valenti с соавт. (n = 144)		p
	n	%	n	%	
GG	43	34	21	15	0,0003
GC	17	13,3	68	47	0,0001
CC	67	52,7	55	38	0,0200

Как видно из данных таблицы 5, среди лиц итальянского происхождения самым частым является генотип GC (47 %) в отличие от пациентов из Гомельской области (13,3 %). Генотипы GG и CC встречались чаще среди пациентов из Гомельской области и показали статистически значимую разницу с аналогичными показателями в группе сравнения.

Для сравнения частоты встречаемости полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 были использованы данные Marcin Krawczyk с соавт. (2017) [11], где был определен полиморфизм гена *TM6SF2* у 515 пациентов с НАЖБП, являющихся жителями Германии. Результаты сравнения представлены в таблице 6.

Таблица 6. Частота встречаемости полиморфизма гена *TM6SF2* rs58542926 у пациентов с НАЖБП в сравнении с данными Marcin Krawczyk с соавт.

Table 6. Frequency of *TM6SF2* gene polymorphism rs58542926 in patients with NAFLD compared with data from Marcin Krawczyk et al.

Генотип <i>TM6SF2</i>	Пациенты с НАЖБП (n = 127)		Пациенты с НАЖБП по данным Martin Krawczyk с соавт. (n = 515)		p
	n	%	n	%	
ТТ	2	1,5	9	1,7	> 0,05
ТС	24	19	97	18,8	> 0,05
СС	101	79,5	409	79,5	> 0,05

Как следует из представленных выше данных, статистически значимой разницы в частоте полиморфизма гена *TM6SF2* среди пациентов с НАЖБП, проживающих в Гомельской области, и жителями Германии не выявлено. Самым частым вариантом являлся генотип CC в двух группах обследуемых. Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена *TM6SF2* для Гомельской области согласуются с литературными данными.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что среди жителей Гомельской области Республики Беларусь при сравнительном

анализе полиморфизма гена *PNPLA3* rs738409 и *TM6SF2* rs58542926 самым распространенным вариантом оказался генотип CC, причем как среди пациентов с НАЖБП, так и среди группы сравнения. Полиморфизм гена *TM6SF2* rs58542926 не показал значимой разницы в частоте встречаемости среди всех вариантов генотипа.

Генотип GG показал значимую разницу в частоте встречаемости среди пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Дальнейшее исследование катанеза и применение дополнительных методов статистики (критических выживаемости) на более крупных группах пациентов позволит дополнить и уточнить эти данные.

Список литературы / References

1. Teng MLT, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):32-42. DOI: <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>
2. Russo MF, Lembo E, Mari A, Angelini G, Verrasto O, Nanni G, et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):750-761. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa892>
3. Li Q, Dhyani M, Grajo RJ, Sirlin C, Samir AE. Currents status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018;10(8):530-542. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>
4. Janssen A, Grobbee DE, Dentale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(10):1059-1063. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>
5. Jeeyavudeen MS, Khan SKA, Fouda S, Pappachan JM. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetes perspective. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):126-143. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.126>
6. Setroame AM, Kormla Affrim P, Abaka-Yawson A, Kwadzokpui PK, Eyram Adrah F, Bless H, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Nonalcoholic Fatty Liver Disease among Premenopausal and Postmenopausal Women in Ho Municipality: A Cross-Sectional Study. *Biomed Res Int*. 2020;2020(6):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2168381>
7. Constanzo A, Pacifico L, Chiesa C, Perla FM, Ceci F, Angeloni A, et al. Genetic and metabolic predictors of hepatic fat content in cohort of Italian children with obesity. *Pediatr Res*. 2019;85(5):671-677. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0303-1>
8. Linden D, Ahnmark A, Pingitore P, Ciociola E, Ahlstedt I, Andréasson AC, et al. Pnpla3 silencing with antisense oligonucleotides ameliorates nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in Pnpla3 I148M knock-in mice. *Mol Metab*. 2019;22(3):49-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.013>
9. Xu M, Li Y, Zhang S, Wang X, Shen J, Zhang S. Interaction of *TM6SF2* E167 and *PNPLA3* I148M variants in NAFLD in northeast China. *Ann Hepatol*. 2019;18(3):456-460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.10.005>
10. Valenti L, Rametta R, Ruscica M, Dongiovanni P, Steffani L, Motta BM, et al. The i148M *PNPLA3* polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:111. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-111>
11. Krawczyk M, Rau M, Schattenberg JM, Bantel H, Pathil A, Demir M, et al. Combined effects of the *PNPLA3* rs738409, *TM6SF2* rs58542926, and *MBOAT7* rs641738 variants on NAFLD severity: A multicenter biopsy-based study. *J Lipid Res*. 2017;58(1):247-255. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.P067454>

Информация об авторе / Information about the author

Брановицкая Наталья Сергеевна, старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Natalia S. Branovitskaya, Senior Lecturer at the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1609-9781>

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Брановицкая Наталья Сергеевна

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Natalia S. Branovitskaya

e-mail: nata.branovitskaya@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 25.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.06.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024



Сравнительный анализ результатов ультрасонографии при COVID-19-ассоциированном поражении кишечника, язвенном колите и болезни Крона

М. А. Бойко, А. М. Юрковский

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести сравнительный анализ результатов ультразвуковых исследований кишечника при COVID-19, язвенном колите (ЯК) и болезни Крона (БК) и выделить ультразвуковые критерии, наиболее специфичные для COVID-ассоциированного поражения.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультразвуковых исследований 50 пациентов с COVID-ассоциированным поражением кишечника (возрастной диапазон — 18–73 года), 4 пациентов с болезнью Крона (возрастной диапазон — 18–24 года) и 4 пациентов с язвенным колитом (возрастной диапазон — 20–38 лет).

Результаты. Выделен высокоспецифичный ультразвуковой критерий COVID-19-ассоциированного поражения кишечника (индекс Юдена — 1,0, AUC — 95 % ДИ (0,87–1,0); специфичность — 95 % ДИ (85,2–100,0)), а именно наличие мелких участков пониженной эхогенности (с волнистыми контурами) в толще слизистой оболочки и подслизистой пластинки, являющихся ультразвуковым эквивалентом зон лимфоидной инфильтрации.

Заключение. Есть основания считать наличие мелких участков пониженной эхогенности (с волнистыми контурами) в толще слизистой оболочки и подслизистой пластинки ультразвуковым признаком COVID-19-ассоциированного поражения кишечника, не встречающимся при других воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: желудочно-кишечные проявления COVID-19, ультразвуковое исследование желудочно-кишечного тракта

Вклад авторов. Бойко М.А., Юрковский А.М.: 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.

Источник 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: Бойко МА, Юрковский АМ. Сравнительный анализ результатов ультрасонографии при COVID-19-ассоциированном поражении кишечника, язвенном колите и болезни Крона. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):52–57. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-07>

Comparative analysis of ultrasonography results in COVID-19-associated enteropathy, ulcerative colitis and Crohn's disease

Maryna A. Boika, Alexei M. Yurkovskiy

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. The objective of the analysis is to conduct a comparative analysis of the results of ultrasound examinations of the intestines for COVID-19, ulcerative colitis and Crohn's disease, and to identify ultrasound criteria that are most specific for COVID-associated lesions.

Materials and methods. To achieve this objective, ultrasound data from 50 patients with COVID-associated enteropathy (age range 18–73 years), 4 patients with Crohn's disease and 4 patients with ulcerative colitis (age range 20–38 years) were compared.

Results. A highly specific ultrasound criterion for COVID-19-associated enteropathy has been identified (Youden index – 1.0, AUC – 95% CI (0.87 – 1.0); specificity – 95% CI (85.2 – 100.0)), namely: the presence of small areas of reduced echogenicity (with wavy contours) in the thickness of the mucous membrane and submucosal plate, which are the ultrasound equivalent of zones of lymphoid infiltration.

Conclusion. It is arguable that the presence of small areas of reduced echogenicity (with wavy contours) in the thickness of the mucous membrane and submucosal plate as an ultrasound sign of COVID-19-associated enteropathy, which is not found in other inflammatory diseases of the gastrointestinal tract.

Keywords: *astrointestinal manifestations in COVID-19, gastrointestinal ultrasound*

Author contributions: Boika M.A., Yurkovskiy A.M.: 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 interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The work was performed within the research and development project “To develop an algorithm for predicting post-COVID-19 associated pathology based on the study of clinical, laboratory and functional parameters” of the 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: Boika MA, Yurkovskiy AM. Comparative analysis of ultrasonography results in COVID-19-associated enteropathy, ulcerative colitis and Crohn's disease. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):52–57. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-07>

Введение

Признаки поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19 по данным разных авторов выявлялись у 11,4–61,1 % пациентов (рвота — у 20–63 %, диарея — у 20–75 %) [1–7]. При этом у 20,3 % пациентов признаки поражения ЖКТ были ведущими, а у 14,2 % пациентов — первыми [2]. Более того, у части пациентов в последующие 6 месяцев после перенесенного COVID-19 отмечались различные постморбидные функциональные нарушения [4], имевшие некоторое сходство с клиническими проявлениями БК и ЯК. В связи с этим и возникла необходимость в анализе результатов ультрасонографии ЖКТ при COVID-19, БК и ЯК с целью поиска ультрасонографических критериев, позволяющих разграничить COVID-19-ассоциированные поражения кишечника и поражения, возникающие при БК и ЯК.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ результатов ультрасонографических исследований кишечника при COVID-19, язвенном колите и болезни Крона и выделить ультрасонографические критерии, наиболее специфичные для COVID-ассоциированного поражения.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели было проведено сопоставление данных ультрасонографических исследований 50 пациентов с COVID-ассоциированным поражением тонкой и толстой

кишки (возрастной диапазон — 18–73 года), 4 пациентов с болезнью Крона (возрастной диапазон — 18–24 года) и 4 пациентов с язвенным колитом (возрастной диапазон — 20–38 лет). Критерии включения пациентов в исследование: наличие боли в животе и диареи у пациентов с подтвержденным (методом ПЦР) COVID-19, наличие ЯК и БК, подтвержденных эндоскопически и морфологически. Исследования проводились на ультрасонографических сканерах экспертного класса (Mindray DC-80, LOGIQ, P9) в В-режиме. Применялись конвексный (частотный диапазон — 1,3–6 МГц) и линейный датчики (частотный диапазон — 3,5–16 МГц). Использовались следующие ультрасонографические оценочные критерии: наличие / отсутствие утолщения кишечной стенки (за норму была принята толщина стенки тонкой кишки до 3–4 мм и толстой — до 4–5 мм) [7–11]; сохранение / нарушение дифференцировки слоев кишечной стенки; наличие / отсутствие участков пониженной эхогенности (ультрасонографического эквивалента лимфоидной инфильтрации [5, 6]); наличие / отсутствие изменений просвета тонкой и толстой кишки (с указанием локализации и протяженности зон стеноза и супрастенотических расширений) [9]; наличие / отсутствие утолщения и инфильтрации брыжейки / сальника [7, 9, 10, 12]; выраженность гаустрации [7, 9, 11, 12]; наличие внекишечных проявлений (наличие асцита, наличие / отсутствие увеличения мезентериальных лимфатических узлов) [7, 9, 12]; васкуляризация стенки в зоне поражения (оценка проводилась по модифицированной шкале

Лимберга: степень 0 — отсутствие сосудов; степень 1 — менее 2 сигналов/см²; степень 2 — от 3 до 5 сигналов/см²; степень 3 — более 5 сигналов/см²) [7, 9, 10, 12]. Ультразвуковое исследование проводилось двумя специалистами независимо друг от друга в соответствии с вышеприведенными ультразвуковыми оценочными критериями.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ MedCalc software, version 12. В случаях распределения количественных показателей, отличавшихся от

нормальных, данные представлялись в виде медианы 25-го и 75-го перцентилей (Me [25; 75]). Для оценки чувствительности, специфичности и качества прогностической модели (AUS) использовался ROC-анализ.

Результаты и обсуждение

Результаты ультразвукового исследования пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением кишечника, а также пациентов с БК и ЯК представлены в таблице 1.

Таблица 1. Инцидентность ультразвуковых симптомов поражения кишечника у пациентов с COVID-19, БК и ЯК

Table 1. Incidence of ultrasound symptoms of intestinal damage in patients with COVID-19, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC)

Ультразвуковые критерии поражения кишечника		COVID-19 (n = 50)	БК (n = 4)	ЯК (n = 4)
Утолщение кишечной стенки в зоне поражения	Не утолщена	10	0	0
	Утолщена	40	4	4
Дифференцировка слоев стенки кишки в зоне поражения	Не нарушена	7	1	1
	Нарушена	43	3	3
Участки пониженной эхогенности (зоны лимфоидной инфильтрации)	Отсутствие	7	4	4
	Наличие	43	0	0
Дефекты слизистой и подслизистого слоя в зоне поражения	Отсутствие	47	4	2
	Наличие	3	0	2
Оценка васкуляризации по шкале Лимберга	0	40	0	0
	1-я ст.	8	4	2
	2-я ст.	2	0	2
	3-я ст.	0	0	0
Изменения просвета тонкой и толстой кишки (сужение / супрастенотическое расширение)	Отсутствие	0	0	0
	Наличие	0	0	0
Утолщение и инфильтрации брыжейки / сальника	Отсутствие	41	0	2
	Наличие	9	4	2
Выраженность гаустрации тонкой и толстой кишки	Не нарушена	34	2	2
	Снижена	16	2	2
Увеличение мезентериальных лимфатических узлов	< 10 мм	44	4	2
	> 10 мм	6	0	2
Асцит	Отсутствие	50	4	4
	Наличие	0	0	0

Как следует из данных, представленных в таблице 1, наиболее часто встречающимися ультразвуковыми признаками поражения кишечника как при COVID-19-ассоциированном поражении, так и при БК и ЯК были утолщение стенки тонкой и толстой кишки (в основном за счет слизистой оболочки и подслизистой основы) в области пораженного сегмента; нарушение дифференцировки слоев стенки тонкой и толстой кишки в зоне поражения (как правило, это касалось слизистой оболочки и подслизистой основы); выраженность гаустрации; утолщение и инфильтрация брыжейки / сальника (проявлялось повышением

эхогенности, а также «смазанностью» границы между стенкой кишки и брыжейкой / сальником). При этом статистически значимой разницы между показателями толщины стенки тонкой и толстой кишки у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением, БК и ЯК не было выявлено. Таким образом, перечисленные выше признаки, как и ожидалось, оказались неспецифичными [8–13]. Более редкой находкой, но также неспецифичной, оказались дефекты слизистой: у 3 пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением и у 1 пациента с ЯК (рисунок 1).

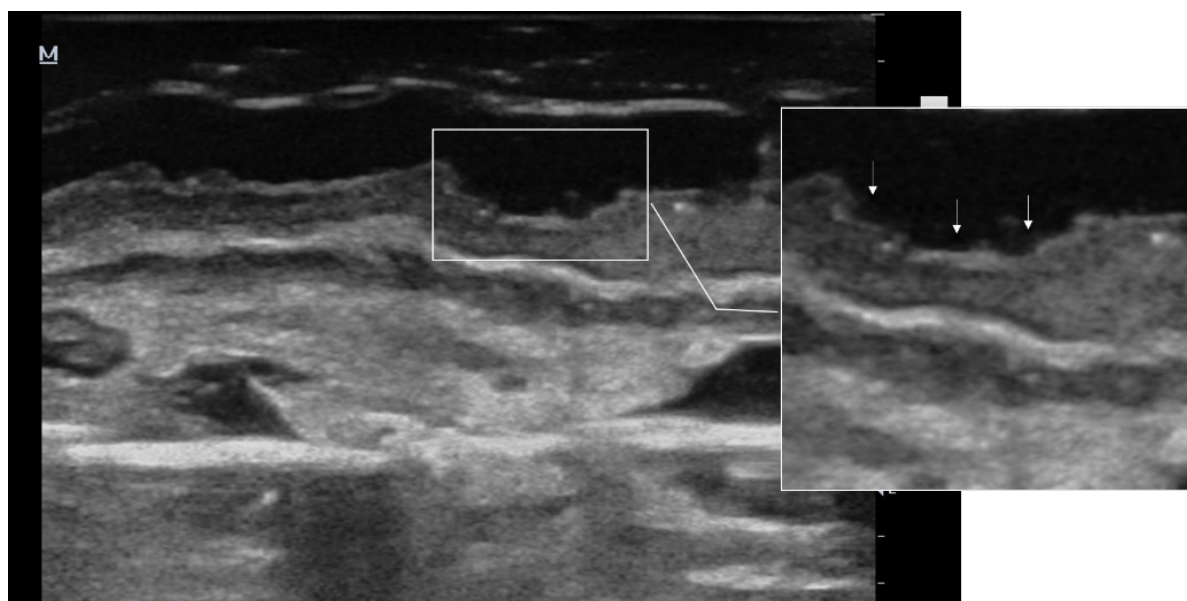


Рисунок 1. Изменение стенки толстой кишки при язвенном колите: ультразвуковой паттерн дефекта слизистой оболочки и подслизистой основы (стрелки)

Figure 1. Colonic wall changes in ulcerative colitis: ultrasound pattern of mucosal and submucosal defect (arrows)

Наличие мелких участков пониженной эхогенности (с волнистыми контурами) в толще слизистой оболочки и подслизистой пластинки отмечалось только у пациентов с COVID-19-ассоциированным поражением кишечника. Патоморфологическим субстратом указанных участков пониженной эхогенности, как это было установлено нами ранее, является лимфоидный инфильтрат, состоящий из скоплений Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), В-лимфоцитов (CD20), NK-лимфоцитов (CD57), макрофагов (CD68) и лаброцитов (CD117) [5]. Кстати, похожий гистологический паттерн при COVID-19 в пищеводе, желудке и кишечнике наблюдали и некоторые другие авторы [14, 15].

В исследованной нами группе описанный выше ультразвуковой паттерн (т. е. мелкие участки пониженной эхогенности) выявлялся легче всего в нисходящем и ректосигмоидном

отделах толстой кишки (рисунок 2). Причем его локализация, как правило, совпадала с точками наибольшей болезненности при умеренном надавливании датчиком на переднюю брюшную стенку.

Оценка диагностической значимости описанного выше признака поражения стенки толстой кишки при COVID-19 (рисунок 2) дала следующие результаты: индекс Юдена — 1,0; зона под ROC-кривой (AUC) — 1,0 (95 % ДИ (0,87–1,0)), $p = 0,0001$; специфичность — 100 % (95 % ДИ (85,2–100,0)), $p = 0,0001$.

Ограничением данного исследования является незначительное количество собственных наблюдений БК и ЯК, однако данное обстоятельство не может повлиять на однозначность выводов, поскольку проблема патоморфологической и ультразвуковой оценки изменений стенки ЖКТ при указанной патологии проработана глубоко

[8–12, 16], и при этом нет ни одной публикации, в которой бы сообщалось о наличии у пациентов с БК, ЯК гистологического и ультразвукового

паттерна, подобного тому, который был отмечен нами в стенке кишечника при COVID-19 [5, 6].

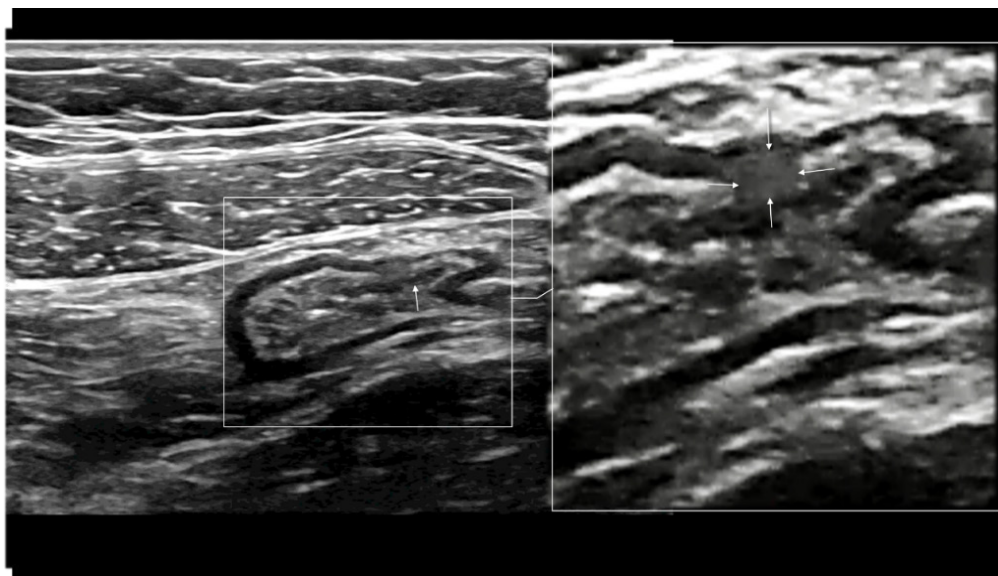


Рисунок 2. Изменение стенки толстой кишки при COVID-19: ультразвуковой паттерн зоны лимфоидной инфильтрации слизистой оболочки и подслизистой основы (стрелки)

Figure 2. Changes in the intestinal wall during COVID-19: ultrasound pattern of the zone of lymphoid infiltration of the mucous membrane and submucosa (arrows)

Заключение

Мелкие участки пониженной эхогенности (с волнистыми контурами) в толще слизистой оболочки и подслизистой пластинки являются ультразвуковым признаком COVID-19-ассоциированного поражения кишечника, не встречающимся

при других воспалительных поражениях желудочно-кишечного тракта. Подтверждением этому является то, что полученные *in vivo* результаты полностью согласуются с данными, полученными при сопоставлении результатов морфологических и ультразвуковых исследований *in vitro*.

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>
- Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, Shen L, Chan WW. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):765-767. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.045>
- 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/tra042>
- 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>
- Юрковский А.М., Бойко М.А., Назаренко И.В., Ачинович С.Л., Стома И.О. COVID-19-ассоциированные изменения желудочно-кишечного тракта: сопоставление данных ультразвуковых и морфологических исследований (пилотное исследование). *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(3):58-66.

- DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-58-66>
- Yurkovskiy AM, Boyko MA, Nazarenko IV, Achinovich SL, Stoma IO. 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):58-66. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-58-66>
- Юрковский А.М., Бойко М.А. 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>
- 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):29-33. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-1-03>
- Martínez PMJ, Blanc GE, Merino BJA. Ecografía intestinal: técnicas de examen, patrones normales y patológicos. *Radiología*. 2020;62(6):517-527. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.09.004>
- Furfaro F, Dal Buono A, Allocca M, D'Amico F, Zilli A, Gabbiadini R, Danese S. Bowel ultrasound in inflammatory bowel disease: how far in the grayscale? *Life*. 2021;11(7):649. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11070649>

9. Atkinson NSS, Bryant RV, Dong Y, Maaser C, Kucharzik T, Maconi G, et al. How to perform gastrointestinal ultrasound: anatomy and normal findings. *World J Gastroenterology*. 2017;23(38):6931-6941.
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i38.6931>
10. Dolinger MT, Kayal M. Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making. *World J Gastroenterol* 2023; 29(15): 2272-2282
DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i15.2272>
11. Poza-Cordón J, Ripollés-González T. Utility of abdominal ultrasonography in the diagnosis and monitoring of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106(6):395-408.
12. Maturen KE, Wasnik AP, Kamaya A, Dillman JR, Kaza RK, Pandya A, Maheshwary RK. Ultrasound imaging of bowel pathology: technique and keys to diagnosis in the acute abdomen. *American Journal of Roentgenology*, 2011;197(6):W1067-W1075.
DOI: <https://doi.org/10.2214/ajr.11.6594>
13. Andrzejewska M, Grzymisławski M. The role of intestinal ultrasound in diagnostics of bowel diseases. *Gastroenterology Review*. 2018;13(1):1-5.
DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.74554>
14. 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: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
15. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, Xiao S-Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007-1014.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>
16. Kellermann L, Riis LB. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. *Dig Med Res*. 2021;4:3.
DOI: <https://doi.org/10.21037/dmr-21-1>

Информация об авторах / Information about the authors

Бойко Марина Александровна, ассистент кафедры лучевой диагностики с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-194X>
e-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

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

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

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бойко Марина Александровна
e-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

Maryna A. Boika
e-mail: marinazhuravlevabojko205@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 27.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 04.07.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024



Результаты одноэтапных операций при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой

И. В. Михайлов

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Проанализировать ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с опухолями органов билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ) в зависимости от проведения предоперационного билиарного дренирования (ПБД).

Материалы и методы. В обсервационном ретроспективном исследовании проведен анализ результатов хирургического лечения 249 пациентов со злокачественными опухолями органов БПДЗ в зависимости от проведения ПБД (выполнена в 119 случаях). Основным показанием для проведения ПБД являлся уровень общего билирубина выше 200 мкмоль/л (с 2015 г. — выше 250 мкмоль/л).

Результаты. Общая частота послеоперационных осложнений у пациентов, оперированных одноэтапно и перенесших ПБД составила 43,1 и 41,2 %, частота тяжелых осложнений (\geq IIIa ст. по Clavien – Dindo) — 20,8 и 17,6 % ($p > 0,05$), панкреатической фистулы — 26,2 и 25,2 % ($p > 0,05$), госпитальная летальность — 7,7 и 3,4 % ($p = 0,14$), 90-дневная летальность — 8,7 и 4,3 % ($p = 0,17$). Общая пятилетняя выживаемость в группах без ПБД и с ПБД составила при раке фатерова сосочка — $45,0 \pm 8,5$ и $20,2 \pm 8,4$ % ($p = 0,36$), раке общего желчного протока — $66,7 \pm 19,2$ и $55,6 \pm 16,6$ % ($p = 0,77$), раке головки поджелудочной железы (ПЖ) всех гистологических вариантов — $34,7 \pm 5,9$ и $4,2 \pm 2,7$ % ($p = 0,00001$), протоковой аденокарциноме ПЖ — $27,0 \pm 6,2$ и $2,3 \pm 2,2$ % ($p = 0,002$).

Заключение. Выполнение одноэтапных операций при опухолях БПДЗ не сопровождалось ростом общей частоты послеоперационных осложнений, частоты тяжелых (\geq IIIa степени по Clavien – Dindo) осложнений, госпитальной и 90-дневной летальности в сравнении с двухэтапными операциями. У пациентов с раком фатерова сосочка и раком общего желчного протока различий показателей выживаемости в зависимости от проведения ПБД не выявлено. При раке головки ПЖ наблюдалось снижение показателей общей выживаемости пациентов, перенесших ПБД, в сравнении с оперированными без ПБД, особенно среди пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, что требует совершенствования подходов к лечению данной категории пациентов.

Ключевые слова: опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, рак поджелудочной железы, предоперационное билиарное дренирование

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Михайлов ИВ. Результаты одноэтапных операций при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):58–65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-08>

Results of one-step surgery in periampullary tumors complicated by obstructive jaundice

Igor V. Mikhailov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To analyse the immediate and remote results of surgical treatment of patients with periampullary tumors, depending on the presurgery biliary drainage (PBD).

Materials and methods. In an observational retrospective study, the results of surgical treatment of 249 patients with malignant periampullary tumors were analyzed, depending on the PBD (performed in 119 cases). The main indication for PBD was the level of total bilirubin above 200 $\mu\text{mol/l}$ (since 2015 – above 250 $\mu\text{mol/l}$).

Results. The overall incidence of postsurgery complications in patients underwent one-step surgery and underwent PBD was 43.1 and 41.2%, the incidence of severe complications (\geq IIIa according to Clavien – Dindo) was 20.8 and

17.6% ($p>0.05$), pancreatic fistula – 26.2 and 25.2% ($p>0.05$), hospital mortality – 7.7 and 3.4% ($p=0.14$), 90-day mortality – 8.7 and 4.3% ($p=0.17$). The overall five-year survival rate in the groups without PBD and with PBD was 45.0 ± 8.5 and 20.2 ± 8.4 ($p=0.36$) for cancer of the Vater papilla, 66.7 ± 19.2 and 55.6 ± 16.6 ($p=0.77$) for cancer of the common bile duct, 34.7 ± 5.9 , and 4.2 ± 2.7 for pancreatic cancer (PC) of all histological variants – 34.7 ± 5.9 and 4.2 ± 2.7 ($p=0.00001$), ductal adenocarcinoma PC – 27.0 ± 6.2 and $2.3\pm 2.2\%$ ($p=0.002$).

Conclusion. One-step surgeries for periampullary tumors were not accompanied by an increase in the overall frequency of postsurgery complications, the frequency of severe (grade IIIa according to Clavien - Dindo) complications, hospital and 90-day mortality, compared with two-stage surgeries. In patients with cancer of the Vater papilla and cancer of the common bile duct, there were no differences in survival rate depending on the PBD. In pancreatic head cancer, there was a decrease in the overall survival rate of patients underwent PBD in comparison with those surgically operated without PBD, especially among patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas, which requires improved approaches to the treatment of this category of patients.

Keywords: *periampullary tumors, pancreatic cancer, presurgery biliary drainage*

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

Funding. The study conducted without sponsorship.

For citation: *Mikhailov IV. Results of one-step surgery in periampullary tumors complicated by obstructive jaundice. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):58–65. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-08>*

Введение

Лечение опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны представляет собой сложную задачу — в большинстве случаев ближайшие результаты характеризуются высокой частотой послеоперационных осложнений (20–70 %) и значительной летальностью (3,6–18,4 %) [1–4], а отдаленные результаты — низкой выживаемостью пациентов. При раке головки ПЖ 5-летняя выживаемость колеблется в пределах 8–24 % [4], при раке фатерова сосочка — 19–57 % [5], раке общего желчного протока — 20–47 % [6]. Относительно благоприятны отдаленные результаты лечения пациентов с раком двенадцатиперстной кишки, сообщается о 5-летней выживаемости 65 % по данным исследования, включающего 85 пациентов [7]. На момент диагностики опухоли БПДЗ в подавляющем большинстве случаев осложнены механической желтухой. Традиционно с целью снижения риска послеоперационных осложнений при данной патологии применяется ПБД. Однако полученные в течение последних десятилетий данные свидетельствуют об отсутствии преимуществ данного подхода. Так, по данным мета-анализа 22 ретроспективных исследований и 3 рандомизированных клинических испытаний, проведенных в период с 1994 по 2016 г. и включающих 6214 пациентов, проведение ПБД увеличивает общую частоту осложнений после панкреатодуоденальной резекции (ПДР) с 43 до 49 % и частоту раневых инфекций с 8 до 14 % в сравнении с операциями без дренирования, хотя и не оказывает влияния на частоту развития панкреатической фистулы, внутрибрюшных абсцессов и летальность [8]. Имеется информация о негативном влиянии ПБД на отдаленные результаты лечения пациентов.

Так, по данным многоцентрового обсервационного исследования, проведенного в 7 крупных хирургических центрах Японии и включающего 932 пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, медиана выживаемости в группах одноэтапных операций, эндоскопического дренирования (ЭД) и чрескожного дренирования (ЧД) составила 25,7, 22,3 и 16,7 месяцев ($p = 0,001$), а частота развития перитонеальной диссеминации — 11, 10 и 23 % соответственно. По результатам многофакторного анализа, независимыми факторами риска развития перитонеального рецидива были статус хирургического края ($p < 0,001$) и использование ЧД ($p = 0,004$) [9]. Сравнению частоты перитонеальной диссеминации в зависимости от способа билиарного дренирования был посвящен мета-анализ, включающий 10 исследований, проведенных в период с 1990 по 2018 г. Всего проанализировано 1379 случаев ЭД и 1085 случаев ЧД. Результаты показали, что частота имплантационных метастазов в группе ЭД была значительно ниже, чем в группе ЧД — 11 % против 22 % [10]. Результаты ранее проведенных нами исследований также свидетельствуют о негативном влиянии ПБД (как наружного дренирования, так и наложения билиодигестивных анастомозов) на выживаемость пациентов с раком ПЖ [11]. На основании результатов проведенных в последние десятилетия исследований, изученных в 12 мета-анализах, в 2015 г. был достигнут консенсус Международной ассоциации панкреатологии и Европейского панкреатического клуба в отношении проведения ПБД по следующим пунктам:

— ПБД связано с увеличением частоты послеоперационных осложнений, включая хирургическую инфекцию, без влияния на смертность;

— резекцию следует выполнять без предварительного эндоскопического стентирования у «бессимптомных» пациентов с уровнем общего билирубина ниже 250 мкмоль/л;

— в настоящее время у нас нет доказательств первого уровня для пациентов с более высоким уровнем билирубина;

— согласно данным мета-анализа, чрескожное дренирование желчевыводящих путей, по-видимому, уступает эндоскопическому стентированию [12].

Обзор современных подходов к лечению пациентов с дистальными холангиокарциномами также свидетельствует о формирующемся консенсусе в отношении того, что ПБД не требуется, если не планируется неoadъювантная терапия. Риск диссеминации опухоли при проведении ЧД оценивается в 1,4–5 %, вследствие чего ЭД в настоящее время является методом выбора. Ввиду высокой частоты окклюзии эндоскопических пластиковых стентов (около 60 %) рассматривается вариант предоперационного назобилиарного дренирования [13].

Противоположные данные в отношении оптимального варианта ПБД получены у пациентов с раком фатерова сосочка. Так, по результатам исследования, включающего 80 пациентов, проведение предоперационного ЭД существенно снижало выживаемость пациентов в сравнении с пациентами без дренирования или перенесшими ЧД. При ЭД наблюдалась значительно более высокая частота раннего отдаленного метастазирования в течение одного года, особенно у пациентов с ранней стадией рака. [14]. Можно предположить, что при раке Фатерова сосочка негативное прогностическое значение ЭД связано со значительной травматизацией опухоли.

Несмотря на имеющиеся данные, в широкой клинической практике применение одноэтапных операций до настоящего времени имеет ограниченный характер. Отказ от проведения билиарного дренирования требует выполнения оперативного вмешательства в короткие сроки с момента диагностики, что сложно реализовать при направлении пациентов на лечение на следующий этап оказания медицинской помощи — в крупные медицинские центры. Кроме того, имеется тенденция к более широкому применению неoadъювантной химиотерапии не только при погранично-резектабельных опухолях, при которых данный подход является стандартным, но и при резектабельных новообразованиях [15], что также требует предварительного билиарного дренирования. Определенную роль может играть субъективный фактор, связанный с переоценкой риска осложнений после одноэтапных операций. В связи с этим является акту-

альным анализ опыта выполнения одноэтапных операций при опухолях БПДЗ в областном онкологическом диспансере.

Цель исследования

Проанализировать ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов с опухолями органов БПДЗ в зависимости от проведения ПБД.

Материалы и методы

В обсервационном ретроспективном исследовании проведен анализ результатов 249 ПДР, включая тотальную панкреатодуоденэктомию (ТПДЭ), выполненных по поводу злокачественных опухолей органов БПДЗ в объеме ПДР в абдоминальном отделении Гомельского областного клинического онкологического диспансера в период с октября 1988 по май 2023 г., в зависимости от проведения ПБД. Показаниями для проведения ПБД являлись уровень общего билирубина выше 200 мкмоль/л (с 2015 г. — 250 мкмоль/л), наличие холангита и гипокоагуляции. При анализе ближайших результатов оценивали длительность госпитализации после операции, частоту и структуру послеоперационных осложнений, госпитальную и 90-дневную летальность. Отдаленные результаты прослежены у 238 пациентов со сроком наблюдения не менее одного года. Оценивали наблюдаемую выживаемость методом Каплана – Мейера, включая случаи послеоперационной летальности. Началом отсчета являлась дата начала лечения (радикальной операции или дренирующего вмешательства), дата получения информации об отдаленных результатах лечения — 01.09.2023.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета «Statistica», 10.0 (StatSoft, Inc.), применялись непараметрические методы описательной статистики (медиана, интерквартильный размах), кумулятивная выживаемость приведена со стандартной ошибкой. Статистическую значимость различий оценивали с использованием непараметрических критериев (критерий χ^2 Пирсона, z-критерий Фишера, логарифмический ранговый критерий, U-критерий Манна – Уитни) [16].

Результаты и обсуждение

Клинико-морфологическая характеристика пациентов исследуемых групп и информация о проведенном лечении представлены в таблице 1. В группе ПБД преобладали пациенты мужского пола, тогда как среди оперированных без дренирования количество мужчин и женщин было одинаковым. Различий по возрасту пациентов, нозологическим формам, стадиям опухолевого процесса и проведенному лече-

нию между исследуемыми группами не было. Уровень общего билирубина на момент начала лечения был выше в группе ПБД. Наиболее частым вариантом дренирования были билиодигестивные анастомозы (85 пациентов; 71,4 %), преимущественно холецистостомия. В 28 (23,5 %) случаях проведено наружное дренирование (ЧД под контролем УЗИ или холецистостомия), в 6 (5,1 %) случаях — ЭД. На момент выполнения радикальной операции уровень общего билирубина в группе ПБД приблизился к норме, медиана составила 22 (15–34) мкмоль/л. У большинства паци-

ентов, оперированных до 2014 г., лапаротомия сопровождалась ревизией брюшной полости и аспирационной биопсией опухоли. После 2014 г., когда был достигнут консенсус Международной исследовательской группы по хирургии ПЖ об отсутствии необходимости морфологического подтверждения диагноза перед резекцией, от рутинной предоперационной биопсии опухоли отказались ввиду потенциального риска диссеминации опухолевых клеток [17, 18]. Медиана интервала между дренирующим вмешательством и радикальной операцией составила 28 (23–49) дней.

Таблица 1. Характеристика пациентов и проведенного лечения

Table 1. Characteristics of patients and treatment

Факторы	Без ПБД (n = 130)	ПБД (n = 119)	p
Пол:			
мужчины	65 (50,0 %)	84 (70,6 %)	0,0009
женщины	65 (50,0 %)	35 (29,4 %)	
Возраст (медиана; 25 %; 75 %)	59 (51; 67) лет	58 (52; 63) лет	0,16
Нозологические формы:			
рак ПЖ	79 (60,8 %)	79 (66,4 %)	0,07
рак фатерова сосочка	35 (26,9 %)	29 (24,4 %)	
рак общего желчного протока	7 (5,4 %)	10 (8,4 %)	
рак 12-перстной кишки	9 (6,9 %)	1 (0,8 %)	
Стадии:			
IA	8 (6,2 %)	3 (2,5 %)	0,23
IB	30 (23,0 %)	27 (22,7 %)	
IIA	37 (28,5 %)	33 (27,7 %)	
IIB	49 (37,7 %)	43 (36,1 %)	
III	4 (3,1 %)	12 (10,1 %)	
IV	2 (1,5 %)	1 (0,8%)	
Исходный уровень общего билирубина, мкмоль/л	96 (15; 179)	279 (230; 311)	< 0,00001
Операция:			
ГПДР	107 (82,3 %)	98 (82,4 %)	0,74
пилоросохраняющая ПДР	18 (13,9 %)	19 (16,0 %)	
ТПДЭ	2 (1,5 %)	1 (0,8 %)	
пилоросохраняющая ТПДЭ	3 (2,3 %)	1 (0,8 %)	
Комбинированные операции	18 (13,9 %)	15 (12,6 %)	0,77
Резекции сосудов	13 (10,0 %)	9 (7,6 %)	0,50
Паллиативные (R2) операции	4 (3,1 %)	9 (7,6 %)	0,07
Неoadьювантная ХТ	—	3 (2,5 %)	0,07
Послеоперационная ХТ	42 (32,3 %)	30 (25,2 %)	0,22
Послеоперационная ЛТ	2 (1,5 %)	6 (5,0 %)	0,12

Примечание. ГПДР — гастропанкреатодуоденальная резекция.

Ближайшие результаты как одноэтапных операций, так и оперативных вмешательств, выполненных после проведения ПБД, характеризовались высокой частотой послеоперационных осложнений (таблица 2). Наиболее частым послеоперационным осложнением в обеих группах была панкреатическая фистула. У 3 пациентов группы одноэтапных операций и 5 пациентов группы ПБД на фоне данного осложнения имело место аррозивное кровотечение. Следующим по частоте осложнением было не связанное с панкреатической фистулой гастроинтестинальное или интраабдоминальное кровотечение, частота которого в исследуемых группах также не отличалась. Не было отличий и в частоте интраабдоминальных абсцессов. В целом частота внутрибрюшной хирургической инфекции, вклю-

чая панкреатическую фистулу и абсцессы, в обеих группах превысила 30 % и составила около 75 % всех послеоперационных осложнений. Несостоятельность гепатикоюноанастомоза наблюдалась только в группе одноэтапных операций, чаще при отсутствии расширения желчных протоков. У большинства пациентов (4 случая) данное осложнение сочеталось с панкреатической фистулой. Статистически значимых различий общей частоты послеоперационных осложнений, частоты тяжелых осложнений (\geq IIIa ст. по Clavien – Dindo), госпитальной и 90-дневной летальности в исследуемых группах не было. Частота других осложнений значимо не различалась. Основной причиной летальных исходов в обеих группах была панкреатическая фистула.

Таблица 2. Ближайшие результаты операций в зависимости от проведения ПБД
Table 2. The immediate results of surgeries depending on the PBD

Послеоперационные осложнения	Операции без ПБД (n = 130)		Операции с ПБД (n = 119)		p
	n	%	n	%	
Панкреатическая фистула	34	26,2	30	25,2	> 0,05
Тип В	17	13,1	17	14,3	
Тип С	17 (7)	13,1	13 (4)	11,0	
Несостоятельность гепатикоюноанастомоза	6	4,6	—	—	0,02
Несостоятельность дуоденоеюноанастомоза	1	0,8	—	—	> 0,5
Гастроинтестинальное или интраабдоминальное кровотечение	9	6,9	7	5,9	
Гастростаз степени В и С	6	4,6	4	3,4	
Интраабдоминальные абсцессы	6	4,6	8	6,7	
Инфаркт миокарда	1 (1)	0,8	—	—	
ОНМК	1 (1)	0,8	—	—	
ТЭЛА	1 (1)	0,8	—	—	
Всего пациентов с осложнениями	56	43,1	49	41,2	
С осложнениями \geq IIIa ст. по Clavien – Dindo	27	20,8	21	17,6	
Госпитальная летальность	10	7,7	4	3,4	
90-дневная летальность*	11	8,7	5	4,3	0,17

*90-дневная летальность рассчитана среди 126 пациентов группы без ПБД и 116 пациентов группы ПБД, со сроком наблюдения не менее 3 мес.

Примечание. В скобках указано количество умерших от отдельных осложнений пациентов (госпитальная летальность).

Наблюдаемая общая выживаемость в зависимости от проведения ПБД у пациентов с опухолями БПДЗ в целом, а также при отдельных нозологических формах представлена в таблице 3. У пациентов с раком ПЖ показатели выживаемости были значимо выше в группе одно-

этапных операций в сравнении с группой ПБД. При раке фатерова сосочка и раке общего желчного протока статистически значимых различий показателей выживаемости пациентов в зависимости от проведения ПБД не наблюдалось.

Таблица 3. Общая выживаемость пациентов с опухолями БПДЗ в зависимости от проведения ПБД
Table 3. Overall survival of patients with periampullary tumors depending on the PBD

Фактор	Показатели общей выживаемости пациентов						p
	без ПБД			ПБД			
	3 года, %	5 лет, %	медиана, мес.	3 года, %	5 лет, %	медиана, мес.	
Все пациенты	48,3±4,6	39,5±4,6	30 (11–102,2)	21,6±4,0	13,0±3,4	15,6 (8,0–31,7)	0,0004
Рак ПЖ	43,8±5,9	34,7±5,9	24,9 (11,0–95,0)	10,0±3,7	4,2±2,7	12,0 (7,0–21,1)	0,00001
Рак фатерова сосочка	57,1±8,4	45,0±8,5	43,8 (16,3–90,3)	37,9±9,7	20,2±8,4	31,3 (15,1–44,7)	0,36
Рак общего желчного протока	66,7±19,2	66,7±19,2	Не достигнута	66,7±15,7	55,6±16,6	58,0 (9,0–*)	0,77
Рак 12-перстной кишки	37,5±17,1	37,5±17,1	16,0 (0–86,3)	—	—	—	—

*75-й перцентиль не достигнут.

В наибольшей степени отдаленные результаты зависели от проведения ПБД у пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ — в группе одноэтапных операций 5-летняя выживаемость составила 27 %, тогда как в группе ПБД практически отсутствовала (таблица 4). При этом показатели выживаемости пациентов, у которых в качестве способа ПБД использовалось наложение билиодигестивных анастомозов и наружное дренирование, практически не отличались — 3-летняя выживаемость составила 8,7±4,1 и 9,3±3,8 %, 5-летняя — 2,2±2,2 и 2,5±2,3 %, медиана выживаемости — 11,0 (6,0–18,0) и 12,0 (6,0–21,7) мес. (p = 0,27). Анализ отдаленных результатов лечения пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной

железы с учетом степени распространенности опухолевого процесса (таблица 4) выявил более высокую выживаемость в группе одноэтапных операций в сравнении с группой ПБД среди пациентов с IIA стадией; при других стадиях значимого влияния ПБД на выживаемость выявлено не было. При анализе выживаемости с учетом степени дифференцировки протоковой аденокарциномы ПЖ значимое снижение выживаемости пациентов в группе ПБД наблюдалось при низкодифференцированных опухолях (таблица 4). При стратификации по степени дифференцировки опухоли пациентов с IIA стадией протоковой аденокарциномы снижение выживаемости при проведении ПБД наблюдалось при опухолях G3.

Таблица 4. Общая выживаемость пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в зависимости от проведения ПБД, стадии и степени дифференцировки опухоли
Table 4. Overall survival of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, depending on the PBD, stage and level of differentiation of the tumor

Фактор	Показатели общей выживаемости пациентов						p
	без ПБД			ПБД			
	3 года, %	5 лет, %	медиана, мес.	3 года, %	5 лет, %	медиана, мес.	
Все стадии	38,2±6,4	27,0±6,2	16,0 (10,0–61,6)	8,7±3,5	2,3±2,2	11,5 (6,8–20,6)	0,002
Стадия IB	41,7±17,3	27,8±16,2	28,8 (10,0–49,2)	14,8±13,3	14,8±13,3	14,5 (8,0–22,3)	0,52
Стадия IIA	52,4±10,9	33,3±10,3	30 (9,8–93,0)	13,8±7,1	0	10,0 (6,0–25,0)	0,008
Стадия IIB	22,7±8,5	22,7±8,5	13,0 (8,8–28,0)	4,9±4,8	0	15,7 (9,0–18,0)	0,37
G2	30,0±10,0	24,0±9,7	15,0 (8,5–36,7)	13,4±8,7	0	14,5 (8,5–20,3)	0,17
G3	42,3±8,3	26,9±8,1	16,0 (10,0–61,0)	8,7±4,1	2,9±2,7	11,5 (6,0–22,5)	0,002
Стадия IIA, G2	50,0±17,7	37,5±17,1	13,0 (12,0–*)	12,5±11,7	0	14,0 (10,0–20,0)	0,26
Стадия IIA, G3	50,0±14,4	25,0±12,5	22,0 (8,0–60,0)	16,7±8,8	0	10,0 (5,5–28,0)	0,0499

*75-й перцентиль не достигнут.

Заключение

Выполнение одноэтапных операций при опухолях БПДЗ не сопровождалось ростом как общей частоты послеоперационных осложнений, так и тяжелых (\geq IIIa степени по Clavien – Dindo), госпитальной и 90-дневной летальности в сравнении с двухэтапными операциями.

У пациентов с раком фатерова сосочка и раком общего желчного протока различий показателей выживаемости в зависимости от проведения ПБД не выявлено.

При раке головки ПЖ наблюдалось снижение показателей общей выживаемости пациентов в группе ПБД в сравнении с оперированными без

предварительных дренирующих вмешательств, особенно среди пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ. При анализе с учетом стадии и степени дифференцировки протоковой аденокарциномы ПЖ снижение выживаемости пациентов в группе ПБД в сравнении с пациентами с одноэтапными операциями наблюдалось при IIA стадии и при опухолях G3. Неблагоприятные отдаленные результаты лечения пациентов с протоковой аденокарциномой ПЖ, перенесших операции с ПБД, требуют дальнейшего изучения и совершенствования подходов к лечению данной категории пациентов.

Список литературы / References

1. Kapoor VK. Complications of pancreato-duodenectomy. *Rozhl Chir.* 2016 Feb;95(2):53-59. English.
2. Penumadu P, Barreto SG, Goel M, Shrikhande SV. Pancreatoduodenectomy - preventing complications. *Indian J Surg Oncol.* 2015 Mar;6(1):6-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13193-013-0286-z>
3. Testini M, Piccinni G, Lissidini G, Gurrado A, Tedeschi M, Franco IF, et al. Surgical management of the pancreatic stump following pancreatoduodenectomy. *Journal of Visceral Surgery.* 2016;153:193-202.
4. Liu Z, Peneva IS, Evison F, Sahdra S, Mirza DF, Charnley RM, et al. Ninety day mortality following pancreatoduodenectomy in England: has the optimum centre volume been identified? *HPB (Oxford).* 2018 Nov;20(11):1012-1020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.04.008>
5. Schiergens TS, Reu S, Neumann J, Renz BW, Niess H, Boeck S, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery.* 2015 Jul;158(1):151-161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.02.001>
6. Kwon HJ, Kim SG, Chun JM, Lee WK, Hwang YJ. Prognostic factors in patients with middle and distal bile duct cancers. *World J Gastroenterol.* 2014;20(21):6658-6665. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i21.6658>
7. Li TY, Chen QC, Zhao H, Zhang YF, Zhao JJ, Cai JQ. Prognostic factors for overall survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. *Ann Palliat Med.* 2021;10:2781-2790. DOI: <https://doi.org/10.21037/apm-20-1280>
8. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, et al. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery.* 2017 Apr;161(4):939-950. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.001>
9. Uemura K, Murakami Y, Satoi S, Sho M, Motoi F, Kawai M, et al. Impact of Preoperative Biliary Drainage on Long-Term Survival in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Multi-center Observational Study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1238-1246. DOI: <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4618-9>
10. Wang L, Lin N, Xin F, Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World J Surg Onc.* 2019;17:116. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1656-y>
11. Михайлов И.В., Бондаренко В.М., Кудряшов В.А., Ачинович С.Л., Киселев П.Г., Нестерович Т.Н., Виракоон Ч.А. Одноэтапные операции при раке головки поджелудочной железы, осложненном механической желтухой. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;61(3):33-38. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-3-6>
12. Mikhailov IV, Bondarenko VM, Kudryashov VA, Achinovich SL, Kiselev PG, Nesterovich TN. One-Step Surgery in Pancreatic Head Cancer Complicated by Obstructive Jaundice. *Health and Ecology Issues.* 2019;(3):33-38. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2019-16-3-6>
13. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner T, Cataldo I, Campbell F, et al. International Association of Pancreatology (IAP) / European Pancreas Club (EPC) Consensus Review of Guidelines for the Treatment of Pancreatic Cancer. *Pancreatol.* 2015;16(1):14-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.10.013>
14. Esnaola NF, Meyer JE, Karachristos A, Maranki JL, Camp ER, Denlinger CS. Evaluation and management of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2016 May 1;122(9):1349-1369. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29692>
15. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Lee YS, Cho GB, Kim TS, Lee JW. Impact of preoperative endoscopic cholangiography and biliary drainage in Ampulla of Vater cancer. *Surg Oncol.* 2018 Mar;27(1):82-87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2017.12.002>
16. Ye M, Zhang Q, Chen Y, Fu Q, Li X, Bai X, Liang T. Neoadjuvant chemotherapy for primary resectable pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford).* 2020 Jun;22(6):821-832. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.01.001>
17. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011;(4):36-40. [дата обращения 2024 апрель 3]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opisanie-statisticheskogo-analiza-dannyh-v-originalnyh-statyah-tipichnye-oshibki-1>
18. Rebrova OY. Description of statistical analysis of data in original articles. Typical errors. *Medical technologies. Evaluation and choice.* 2011;(4):36-40. [date of access 2024 April 03]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/opisanie-statisticheskogo-analiza-dannyh-v-originalnyh-statyah-tipichnye-oshibki-1>
19. Asbun H, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H et al. When to Perform a Pancreatoduodenectomy in the Absence of Positive Histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014 May;155(5):887-892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.12.032>
20. Михайлов И.В., Беляковский В.Н., Кудряшов В.А., Дятлов А.П., Виракоон Ч. Биопсия опухолей поджелудочной железы перед резекцией – за и против. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(1):62-69. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-9>
21. Mikhailov IV, Belyakovskiy VN, Kudryashov VA, Dyatlov AP, Weerakoon Ch. Biopsy of pancreatic tumor before resection - for and against. *Problems of Health and Ecology.* 2021;67(1):62-69. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-1-9>

Информация об авторе / Information about the author

Михайлов Игорь Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Igor V. Mikhailov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Oncology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3796-0342>
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding autor

Михайлов Игорь Викторович
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Igor V. Mikhailov
e-mail: igor-mikhailov-2014@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received 03.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 16.07.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024

УДК 616.37-002-036.11-092.9

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте

А. И. Масюкевич, П. В. Гарелик

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Разработать новую модель острого деструктивного панкреатита (ОДП) у крыс, близкую по изменениям в поджелудочной железе человека, характеризующуюся технической простотой и лишенную недостатков известных моделей экспериментального ОДП, дающую возможность протекания ОДП длительное время и позволяющую оценить полученные данные на ранних и отдаленных сроках, пригодную для апробации новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы. Выполнен эксперимент на 54 половозрелых самках крыс линии «Вистар» по моделированию ОДП путем введения раствора ионного детергента додецилсульфата натрия в ткань поджелудочной железы, после чего были выполнены гематологические, биохимические и серологические исследования. Полученные данные подверглись сравнительному статистическому анализу. Крысы были разделены на 3 группы по 18 особей, где группа № 1 — группа контроля, группы № 2 и № 3 — моделирование ОДП путем введения 10 % и 20 % раствора додецилсульфата натрия соответственно. Сравнивались показатели летальности, воспалительных маркеров и лабораторных изменений со стороны органов-мишеней через 24, 96 и 192 ч. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы «Statistica», 10.

Результаты. Контрольная группа № 1 характеризуется отсутствием летальности и минимальными лабораторными изменениями, что соответствует реакции поджелудочной железы на оперативное вмешательство. В группе № 2 летальность составила 16,67 % со статистически значимыми лабораторными изменениями относительно группы № 1, что соответствует ОДП средней степени тяжести. В группе № 3 отмечается высокая летальность (66,66 %) и статистически значимо более высокие показатели лабораторных маркеров в сравнении с группами № 1 и № 2. Для данной группы характерен ОДП тяжелой степени.

Заключение. У крыс группы № 2 развивается ОДП средней степени тяжести. Данная модель может быть рекомендована как универсальная для апробации новых лекарственных средств с целью лечения ОДП. Гематологические, биохимические, серологические анализы позволяют оценить степень тяжести острого деструктивного панкреатита в эксперименте у крыс.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, экспериментальная модель, летальность, лабораторные изменения, додецилсульфат натрия, статистическая значимость

Вклад авторов. Масюкевич А.И.: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Масюкевич А.И., Гарелик П.В.: концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи, работа с научной литературой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Для цитирования: Масюкевич АИ, Гарелик ПВ. Разработка и обоснование оптимальной модели острого деструктивного панкреатита в эксперименте. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in an experiment

Alexey I. Masyukevich, Petr V. Garelik

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To develop a new model of acute destructive pancreatitis (ADP) in rats, similar in terms of changes in the human pancreas, characterized by technical simplicity and viceless of known models of experimental ADP, lasting for a long time and allowing the evaluation of the data obtained in early and long-term periods, and suitable for testing new drugs.

Materials and methods. The experiment was performed on 54 cyclic Wistar rats to simulate ADP by introducing a solution of the ionic detergent sodium dodecyl sulfate into the pancreatic tissue, after which hematological, biochemical and serological studies were performed. The obtained data were subjected to comparative statistical analysis. The rats were divided into 3 groups of 18 individuals, where group №1 was the control group, groups №2 and №3 were modeling ADP by introducing 10% and 20% sodium dodecyl sulfate solution, respectively. Mortality rates, inflammatory markers, and end-organ laboratory changes were compared at 24, 96, and 192 hours. Statistical data processing was carried out using the program «Statistica 10».

Results. Control group №1 is characterized by the absence of mortality and minimal laboratory changes, which corresponds to the pancreas response to surgery. In group №2, mortality was 16.67% with statistically significant laboratory changes relative to group №1, which corresponds to moderate ADP. Group №3 has a high mortality rate (66.66%) and statistically significantly higher laboratory markers compared to groups №1 and №2. This group is characterized by severe ADP.

Conclusion. In rats of group №2 moderate ADP developed. This model can be recommended as a universal one for testing new drugs for the treatment of ADP. Hematological, biochemical, and serological tests allow assessing the severity of acute destructive pancreatitis in experiment on rats.

Keywords: acute destructive pancreatitis, experimental model, mortality, laboratory changes, sodium dodecyl sulfate, statistical significance

Author contributions. Masyukevich A. I.: collection and processing of material, statistical processing of data, writing of text; Masyukevich A.I., Garelik P.V.: concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article, work with scientific literature.

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

Funding. None

For citation: Masyukevich AI, Garelik PV. Development and justification of the optimal model of acute destructive pancreatitis in an experiment. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):66–74. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-09>

Введение

Острый панкреатит (ОП) — это аутолитический процесс, в основе которого лежат некроз ацинарных клеток поджелудочной железы и ферментная агрессия с последующим расширяющимся некрозом и дистрофией железы, при которых возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем и присоединение вторичной гнойной инфекции [1]. В 80 % случаев ОП протекает в легкой форме, а в 20–40 % характеризуется тяжелым течением и массивной деструкцией поджелудочной железы с околопанкреатической клетчаткой и сопровождается высокой летальностью [2–4]. Актуальной проблемой является совершенствование терапии ОП и предотвращение развития тяжелых деструктивных форм заболевания, по этой причине имеется необходимость исследования эффективности новых лекарственных препаратов, более полное изучение их влияния на течение заболевания, возможно в эксперименте [5]. В настоящее время для моделирования ОДП среди лабораторных животных наиболее часто используются крысы [6]. Это обосновывается тем, что данные животные имеют схожую с человеком пищеварительную систему и характер питания, кроме того, использование в эксперименте крыс экономически более эффективно. Среди возможных способов моделирования ОДП выделяют две группы: нехирургические и хирургические.

К основным нехирургическим моделям относят индукцию ОДП этионоиновой диетой с дефицитом холина, алкоголем, аминокислотами, церулеином. Группа хирургических моделей включает в себя сосудистые, каналикулярно-гипертензивные, травматические, ишемические, токсико-инфекционные и комбинированные способы [6–8]. К сожалению, вышеуказанные модели лишь частично соответствуют патоморфологическим изменениям при ОДП, некоторые из которых требуют специального оборудования и больших экономических затрат для их выполнения, а часть способов являются слишком травматичными для животных и сопровождаются высокой летальностью [9, 10]. По этой причине возникает необходимость поиска оптимальной, патоморфологически и клинически обоснованной модели ОДП, которая характеризуется абсолютной воспроизводимостью, простотой в выполнении и максимальной приближенностью к практике.

Цель исследования

Разработать новую модель ОДП у крыс, близкую по изменениям в поджелудочной железе человека, характеризующуюся технической простотой и лишенную недостатков известных моделей экспериментального ОДП, дающую возможность протекания ОДП длительное время и позволяющую оценить полученные данные на ранних и отдаленных сроках, пригодную для апробации новых лекарственных препаратов.

Материалы и методы

В качестве экспериментальных животных использовались половозрелые самки крыс линии «Вистар» массой 250–300 г в количестве 54 особей. Эксперимент выполнен в условиях операционной на базе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Вся работа с животными проведена в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986).

Наиболее близким к клинической практике и наиболее применяемым в эксперименте является способ моделирования панкреатита, при котором для создания модели различных форм ОП в ткань поджелудочной железы крыс вводят разные концентрации раствора неионного детергента Тритона X-100 (1–5 %) в диапазоне доз от 0,2 до 0,4 мл (описан Э. С. Гульянц с соавт.) [11]. Недостатком данного способа является то, что Тритон X-100, как и вся группа неионных детергентов, не реагирует напрямую с белками, а лишь образует с ними комплексы, соответственно, процесс солюбилизации мембраны, выхода активаторов протеолитических ферментов и аутолиза поджелудочной железы идет менее активно, что свидетельствует о неполном соответствии этиопатогенезу развития ОДП.

Разработанный нами способ заключается в том, что в ткань поджелудочной железы крысы однократно вводят 0,3 мл раствора ионного детергента додецилсульфата натрия в концентрациях, подобранных экспериментальным путем (10 % и 20 % соответственно; заявка на патент № а20240092, дата приоритета: 16.04.2024).

Додецилсульфат натрия (ДСН) — ионный детергент, который не только солюбилизирует билипидный слой, но также напрямую реагирует с молекулами мембранных белков и осуществляет их денатурацию, при этом увеличивается количество дефектов в клеточной мембране [12, 13]. Следует предположить, что данное свойство ДСН способствует форсированию аутолиза поджелудочной железы.

Для моделирования ОДП всех крыс разделили на 3 группы: группа № 1 — выполнение лапаротомии без моделирования ОДП (реакция на хирургическое вмешательство) (18 особей), группа № 2 — моделирование ОДП с помощью 10 % раствора ДСН (18 особей), группа № 3 — моделирование ОДП с помощью 20 % раствора ДСН (18 особей). Эксперимент осуществляли следующим образом. В асептических условиях под общим обезболиванием (внутримышечная инъекция кетамина в дозировке 20 мг/кг) после обра-

ботки операционного поля выполняли верхнесрединную лапаротомию. В рану выводили желудок, селезенку и желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы. Одноразовым инсулиновым шприцом в желудочно-селезеночную часть поджелудочной железы производили три инъекции раствора ДСН соответствующей концентрации по 0,1 мл на равноудаленном расстоянии друг от друга. После инъекций органы погружали в брюшную полость. Затем выполняли контроль гемостаза и послойное ушивание передней брюшной стенки отдельными узловыми швами. Рану обрабатывали 5 % спиртовым раствором йода. Длительность оперативного вмешательства в среднем составляла 15 минут. После операции животные находились под наблюдением в условиях индивидуального размещения, свободного доступа к пище и воде. Крыс выводили из эксперимента через 24 (1 сутки), 96 (4 суток) и 192 (8 суток) ч путем передозировки тиопентала натрия с последующим забором крови для следующих лабораторных анализов (4–5 мл с каждой особи): общий анализ крови (количество эритроцитов, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, количество тромбоцитов, состав лейкоцитарной формулы), биохимический анализ крови (общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), альфа-амилаза, С-реактивный белок), ИФА-исследование (определение уровня провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 (ИЛ-6)).

Образцы крови для гематологических исследований забирались в индивидуальные для каждой особи пробирки, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту, и перемешивались. Затем на отобранных образцах в течение 30 минут выполнялся общий анализ крови с помощью автоматического анализатора Sysmex XS-800i (Япония).

Кровь для биохимического анализа собиралась в пробирки без антикоагулянта, затем после свертывания центрифугировалась в течение 15 минут. Сразу после центрифугирования сыворотка исследовалась на биохимическом автоматическом анализаторе Mindray BS-300 (Китай). Для проведения серологических исследований часть отцентрифугированной сыворотки объемом 1,0 мл отбиралась в пробирки типа «Эппендорф» с помощью дозатора и замораживалась при температуре –25 °С до момента проведения исследования. В день исследования сыворотка размораживалась в термостате при температуре +22 °С, после чего исследовалась с помо-

щью набора Rat IL-6 (Interleukin-6) ELISA Kit cat. № ER0042 на иммуноферментном анализаторе SUNRISE TECAN (Австрия) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе «Statistica», 10. Описательные статистики численных показателей в группах приведены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартная ошибка показателя. Нормальность распределений показателей проверялась при помощи критерия Шапиро – Уилка. Сравнение численного показателя между тремя группами выполнялось при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) для независимых выборок с предварительной проверкой при помощи критерия Ливена гипотезы об отсутствии различий в групповых дисперсиях показателя. Если ANOVA указывал на наличие статистически значимых различий между, как минимум, двумя средними, то проводились попарные апостериорные сравнения средних по критерию Тьюки. Ненаправленное сравнение двух независимых групп по средним значениям выполнялось при помощи критерия Уэлча сравнения средних. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными частотами (процентами) встречаемости их категорий в группах; для относительных частот (процентов) приведены также 95 %-ные

доверительные интервалы, найденные по методу Вильсона. Ненаправленное сравнение распределений частот категориальной переменной между тремя группами выполнялось при помощи точного критерия Фишера, адаптированного для таблиц «2x3»; для этих целей был использован онлайн-калькулятор [http://vassarstats.net/fisher2x3.html]. Если точный критерий Фишера указывал на наличие статистически значимых различий в распределениях категорий признака между, как минимум, двумя группами, то проводились попарные сравнения распределений между собой при помощи того же критерия. При данных попарных сравнениях р-значения корректировались методом Холма – Бонферрони; α -уровень статистической значимости был принят равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При выполнении оперативного вмешательства у животных группы № 1 в послеоперационном периоде летальность составила 0 особей (0 %), в группе № 2 погибли 3 крысы (16,67 %), в группе № 3 — 12 животных (66,66 %) (таблица 1). Забор крови у погибших животных не проводился, было выполнено только патогистологическое исследование поджелудочной железы.

Таблица 1. Показатели летальности при ОДП через 24, 96 и 192 ч между исследуемыми группами
Table 1. Mortality rates for ADP at 24, 96 and 192 hours among study groups

Группа	Летальность через 24 ч, n (p %)	Летальность через 96 ч, n (p %)	Летальность через 192 ч, n (p %)
Группа № 1	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Группа № 2	0 (0 %)	2 (11,11 %)	1 (5,56 %)
Группа № 3	2 (11,11 %)	4 (22,22 %)	6 (33,33 %)
Уровень статистической значимости при попарном сравнении групп	—	—	Гр. 1 – гр. 3** гр. 2 – гр. 3*

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

«—» — статистически значимые различия между группами не выявлены.

Примечание. n — абсолютная частота; p — относительная частота (в %); гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3.

Анализ летальности в трех группах на 1-е и 4-е сутки показал отсутствие статистически значимых различий между группами. В то же время наблюдается статистически значимое увеличение летальности в группе № 3 на 8-е сутки в сравнении с группой № 1 и группой № 2

($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно), что говорит о развитии у этих крыс ОДП тяжелой степени.

При сравнении лабораторных показателей у выживших животных через 1 сутки получены следующие результаты (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 24 ч (1 сутки)

Table 2. Comparison of laboratory parameters in modeling ADP in rats in 24 hours (1 day)

Показатель	Группа № 1, М±SD	Группа № 2, М±SD	Группа № 3, М±SD	Статистики однофакторного дисперсионного анализа; статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
WBC, ×10 ⁹ /л	5,05±1,34	12,4±1,4	15,3±1,1	F = 83,845, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3*
Палочкоядерные, %	1,5±0,84	8,7±2,5	14,5±3,1	F = 42,778, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3**
Сегментоядерные, %	13,3±3,6	62,3±3,8	56±4,2	F = 282,271, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
LYMPH, %	79,3±5,8	23,2±3,3	24±4,1	F = 277,191, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ИЛ-6, пг/мл	166,5±6,73	250,45±46,35	298,57±28,21	F = 20,114, df1 = 2, df2 = 11, p*** гр. 1 – гр. 2**, гр. 1 – гр. 3***
Общий белок, г/л	60,5±4,4	54,9±3	60,8±3	F = 4,655, df1 = 2, df2 = 13, p* гр. 1 – гр. 2*
Креатинин, мкмоль/л	52,2±7,1	98,3±21,3	76,5±15	F = 12,947, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***
АЛТ, Ед/л	22,8±5,3	113,2±25,2	131,7±40,9	F = 28,593, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
АСТ, Ед/л	94,8±20,8	352,1±47	383,2±74,7	F = 59,749, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
Альфа-амилаза, Ед/л	528,6±12,3	2452,9±300,9	2974,3±257,5	F = 176,444, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3**
С-реактивный белок, мг/л	0,383±0,232	3,95±0,72	3,35±0,51	F = 75,374, df1 = 2, df2 = 13, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***

*p < 0,05.

**p < 0,01.

*** p < 0,001.

Примечания. М — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F — F-отношение Фишера, df1 — число степеней свободы числителя, df2 — число степеней свободы знаменателя, p — уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3.

Через 24 ч у крыс в группах № 2 и № 3 в общем анализе крови наблюдался статистически значимый рост показателей воспаления в сравнении с группой № 1: нарастание лейкоцитоза (p < 0,001), увеличение количества палочкоядерных (p < 0,001) и сегментоядерных нейтрофилов (p < 0,001), компенсаторное снижение лимфоцитов (p < 0,001). При этом в группе № 3 лейкоцитоз и нарастание палочкоядерных нейтрофилов были статистически значимо выше, чем в группе № 2 (p < 0,05 и p < 0,01 соответственно).

В биохимическом анализе наиболее важными маркерами в отношении ОП являются нараста-

ние концентрации панкреатических ферментов в крови (в настоящем исследовании — повышение альфа-амилазы), повышение маркеров воспаления, в частности — С-реактивного белка (СРБ), и изменения со стороны органов-мишеней: печени (исследование уровня АЛТ, АСТ, общего белка, общего билирубина, глюкозы) и почек (определение уровня мочевины, креатинина). При проведении анализа результатов в группах № 2 и № 3 выявлено статистически значимое повышение альфа-амилазы (p < 0,001), С-реактивного белка (p < 0,001), АЛТ (p < 0,001), АСТ (p < 0,001), креатинина (только для группы № 2, p < 0,001)

относительно контрольной группы № 1. Вместе с тем в группе № 3 отмечается статистически значимое повышение альфа-амилазы в сравнении с группой № 2 ($p < 0,01$). При сравнении других показателей в общем и биохимическом анализе крови статистической значимости не обнаружено.

Провоспалительный цитокин ИЛ-6 выделяется широким спектром клеток, включая панкреатоциты, в ответ на повреждение ткани и стимулирует синтез белков острой фазы гепатоцитами, включая СРБ. Было установлено, что уровень ИЛ-6 в начале развития ОП имеет важное прогностическое значение для определения тяже-

сти заболевания. Кроме того, ИЛ-6 был признан лучшим биомаркером среди тестируемых (ИЛ-8, ИЛ-10 и СРБ) в проспективном когортном исследовании по прогнозированию ОП тяжелой степени. При выполнении ИФА-исследования через 24 ч определяется статистически значимое повышение интерлейкина-6 в группе № 2 и группе № 3 при сопоставлении с контрольной группой ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Результаты исследований лабораторных показателей крови животных через 96 ч после развития ОДП представлены в таблице 3.

Таблица 3. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 96 ч (4 суток)

Table 3. Comparison of laboratory parameters in the modeling of ADP in rats in 96 hours (4 days)

Показатель	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Группа № 3, M±SD	Статистики однофакторного дисперсионного анализа; статистически значимые различия между группами (по критерию Тьюки)
WBC, ×10 ⁹ /л	6,85±0,84	16±2,5	16,9±0,4	F = 54,883, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ПАлочкоядерные, %	1,83±0,75	9,5±1,3	10±1,4	F = 84,394, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
Сегментоядерные, %	13±4,5	51,5±3,9	47±1,4	F = 126,551, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
LYMPH, %	77,8±6,1	33±2,2	37±2,8	F = 123,971, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3***
ИЛ-6, пг/мл	180,2±5,64	229,2±10,78	220,42±21,11	F = 25,591, df1 = 2, df2 = 8, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**
Общий белок, г/л	57,4±2,7	54,7±5,7	53,2±1,7	—
Креатинин, мкмоль/л	54,6±9,3	86,1±16,2	67,2±4	F = 8,63, df1 = 2, df2 = 9, p** гр. 1 – гр. 2**
АЛТ, Ед/л	26,2±2,6	30,1±4,4	53,4±3,1	F = 50,017, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 3***, гр. 2 – гр. 3***
АСТ, Ед/л	97,4±17,4	101±28,1	156,1±14	F = 6,075, df1 = 2, df2 = 9, p* гр. 1 – гр. 3*, гр. 2 – гр. 3*
Альфа-амилаза, Ед/л	520,9±37,4	1715,6±240,8	1184,5±249	F = 64,509, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**, гр. 2 – гр. 3*
С-реактивный белок, мг/л	0,83±0,29	2,48±0,63	2,6±0,14	F = 23,659, df1 = 2, df2 = 9, p*** гр. 1 – гр. 2***, гр. 1 – гр. 3**

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

«—» — статистически значимые различия не выявлены.

Примечания. M — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики однофакторного дисперсионного анализа для независимых выборок: F — F-отношение Фишера, df1 — число степеней свободы числителя, df2 — число степеней свободы знаменателя, p — уровень статистической значимости F-отношения; попарные апостериорные сравнения групп выполнены по критерию Тьюки; гр. 1 — группа № 1, гр. 2 — группа № 2, гр. 3 — группа № 3

К 4-м суткам вышеуказанные изменения в лабораторных показателях уменьшаются, однако сохраняется статистически значимая разница исследуемых групп с группой № 1. Исключение составляет уровень общего белка, где статистически значимая разница отсутствует.

Таблица 4. Сравнение лабораторных показателей при моделировании ОДП у крыс через 192 ч (8 суток)

Table 4. Comparison of laboratory parameters in the modeling of ADP in rats in 192 hours (8 days)

Показатель	Группа № 1, M±SD	Группа № 2, M±SD	Статистики критерия Уэлча; статистики критерия Шапиро – Уилка в группах
WBC, ×10 ⁹ /л	6,05±1,62	11,8±1,7	t = -5,69, df = 8,5, p < 0,001 Sh-W: W = 0,902, W = 0,982
Палочкоядерные, %	1,17±0,41	7±1,58	t = -8,03, df = 4,4, p < 0,001 Sh-W: W = 0,496, W = 0,987
Сегментоядерные, %	14±4,3	29,6±4	t = -6,17, df = 8,8, p < 0,001 Sh-W: W = 0,941, W = 0,946
LYMPH, %	76,2±6,7	56,4±4	t = 6,03, df = 8,3, p < 0,001 Sh-W: W = 0,860, W = 0,946
ИЛ-6, пг/мл	180,9±7,03	204,17±6,63	t = -5,09, df = 6,7, p < 0,01 Sh-W: W = 0,949, W = 0,841
Альфа-амилаза, Ед/л	526,6±47,6	1023,5±121,7	t = -8,60, df = 5,0, p < 0,001 Sh-W: W = 0,979, W = 0,936
С-реактивный белок, мг/л	0,35±0,176	1,22±0,15	t = -8,89, df = 9,0, p < 0,001 Sh-W: W = 0,920, W = 0,956

*p < 0,05.

**p < 0,01.

***p < 0,001.

«—» — статистически значимые различия не выявлены.

Примечания. M — среднее арифметическое вариационного ряда, SD — стандартное отклонение; статистики критерия Уэлча: t — статистика критерия, df — число степеней свободы, p — уровень статистической значимости; «Sh-W:» — W-статистики критерия Шапиро – Уилка в группах.

К 8-м суткам выживших животных в группе № 3 не было. На аутопсии у всех животных данной группы наблюдался тотальный панкреонекроз, выраженный спаечный процесс в брюшной полости с мутным геморрагическим выпотом. У выживших крыс группы № 2 отмечается дальнейшее снижение гематологических, биологических и серологических показателей с сохранением высокого уровня статистической значимости по сравнению с контрольной группой (таблица 4). Исключение составляют показатели АЛТ, АСТ, общего белка и креатинина, где отсутствует статистическая значимость с контрольной группой № 1.

Исходя из полученных результатов необходимо отметить, что при моделировании ОДП лабораторные изменения в группе № 2 и группе № 3 схожи, однако в связи с высокой летальностью и невозможностью прогнозирования отдаленных результатов при вероятном испытании

лекарственных средств группа № 3 не пригодна в качестве использования модели ОДП у крыс. В то же время группа № 2 отмечается низкой летальностью, сопоставимой с таковой в группе контроля, и характерными для ОДП изменениями в гематологических, биохимических и серологических исследованиях. Соответственно, данная модель ОДП может быть использована для апробации новых методов лечения ОДП.

Выводы

Введение 0,3 мл 20 % раствора ДСН в ткань поджелудочной железы крыс характеризуется развитием тяжелых деструктивных форм острого панкреатита с высокой летальностью (66,66 %, крысы погибли до 6 суток), что говорит о развитии ОДП тяжелой степени.

При введении 0,3 мл 10 % раствора ДСН в ткань поджелудочной железы у крыс развивается ОДП средней степени тяжести. Данная мо-

дель имеет абсолютную воспроизводимость при минимальной летальности (16,67 %, отсутствие статистической значимости с группой контроля), характерные для ОДП изменения в лабораторных показателях, возможность протекания ОДП длительное время (не менее 8 суток). Все вышперечисленные преимущества позволяют ее рекомендовать как универсальную модель для апробации новых лекарственных средств для лечения ОДП.

Анализ полученных лабораторных показателей (повышение количества лейкоцитов, количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, ИЛ-6, общего белка, креатинина, АЛТ, АСТ, альфа-амилазы, С-реактивного белка) подтверждает наличие ОДП средней степени тяжести, и они могут быть маркерами, свидетельствующими об эффективности разрабатываемых способов лечения.

Список литературы / References

1. Российское общество хирургов. Острый панкреатит. Национальные клинические рекомендации. М.; 2020. 55 с. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <http://xn---9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/ostryi-pankreatit-2023.html>
2. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(12):1427-1430. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.15.1427>
3. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am.* 2008;92:889-923. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.013>
4. Zheng Z, Ding YX, Qu YX, Cao F, Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. *Am J Transl Res.* 2021;13(3):833-852.
5. Калиев А.А. Клинико-анатомическое и экспериментальное обоснование оптимизации комплексного лечения острого деструктивного панкреатита. *Оренбургский медицинский вестник.* 2015;3(4-12):50-54.
Kaliev AA. Clinical-anatomical and experimental substantiation of optimisation of integrated treatment of acute destructive pancreatitis. *Orenburg Medical Bulletin.* 2015;3(4-12):50-54. (In Russ.).
6. Агапов М.А., Горский В.А., Петров В.А., Поливода М.Д., Кравченко А.Ю., Баттаев А.И. Способы моделирования острого панкреатита (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2014;(3):25-29.
Agapov MA, Gorskiy VA, Petrov VA, Polivoda MD, Kravchenko AYu, Battaev AI. Modeling techniques of acute pancreatitis: a literature review. *Bulletin of RSMU.* 2014;(3):25-29. (In Russ.).
7. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2019;7(9):1006-1020. DOI: <http://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i9.1006>
8. Воробей А.В., Вижинис Е.И., Камышников В.С., Юрага Т.М. Выбор модели острого некротизирующего панкреатита у крыс. *Здравоохранение (Минск).* 2018;(4):28-32.
Vorobei AV, Vighinis EI, Kamyshnikov VS, Yuraga TM. Choice of model of acute necrotizing pancreatitis in rats. *Health care (Minsk).* 2018;(4):28-32. (In Russ.).
9. Колешко С.В., Лис Р.Е. Моделирование патологических процессов в поджелудочной железе, максимально приближенных к клинической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009;2(26):159-162. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-patologicheskikh-protsessov-v-podzheludochnoy-zheleze-maksimalno-priblizhennyh-k-klinicheskoy-praktike>
10. Колешко С.В., Лис Р.Е. Моделирование патологических процессов в поджелудочной железе, максимально приближенных к клинической практике. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2009;2(26):159-162. [дата обращения 2024 май 12]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/modelirovanie-patologicheskikh-protsessov-v-podzheludochnoy-zheleze-maksimalno-priblizhennyh-k-klinicheskoy-praktike> (In Russ.).
11. Вискунов В.Г., Пупышев А.Б., Проценко С.И., Надеев А.П., Синецкая М.А., Фещенко А.М., Чубенидзе З.Ю. Моделирование острого панкреатита у крыс введением трипсина и змеиного яда. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2008;28(6):17-21.
Viskunov VG, Pupyshov AB, Protsenko SI, Nadeyev AP, Sinitsyna MA, Feshchenko AM, Chubenedze ZYu. Model of acute pancreatitis in rats after treatment with trypsin and snake venom. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2008;28(6):17-21. (In Russ.).
12. Гулянец Э.С., Лукаш Н.А., Ткачева Т.Н., Сургутанова Т.А., Калмыкова Ю.А. Способ моделирования панкреатита: патент №1327152 СССР. *Ростовский медицинский институт. Изобретения. Открытия.* 1987;28:211.
Gulyants ES, Lukash NA, Tkacheva TN, Surgutanova TA, Kalmykova YuA. Pancreatitis modeling method: patent №1327152 USSR. *Rostov Medical Institute. Discoveries. Inventions.* 1987;28:211. (In Russ.).
13. Леонтьев В.Н., Ахрамович Т.И. Биохимия. Лабораторный практикум: учебное пособие для студентов вузов по специальностям «Биотехнология», «Биоэкология». Минск: БГТУ; 2008.
Leont'ev VN, Ahramovich TI. Biochemistry. Laboratory practical training: a teaching aid for students of higher education institutions in the specialties "Biotechnology", "Bioecology". Minsk: BSTU; 2008. (In Russ.).
14. Danko K, Lukasheva E, Zhukov VA, Zgoda V, Frolov A. Detergent-Assisted Protein Digestion-On the Way to Avoid the Key Bottleneck of Shotgun Bottom-Up Proteomics. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 11;23(22):13903. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijms232213903>

Информация об авторах / Information about the authors

Масюкевич Алексей Игоревич, ассистент кафедры общей хирургии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-9000>
e-mail: masyukevich1998@mail.ru

Alexey I. Masyukevich, Assistant at the Department of General Surgery, Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3514-9000>
e-mail: masyukevich1998@mail.ru

Гарелик Петр Васильевич, д.м.н., профессор, за-
ведующий кафедрой общей хирургии, УО «Гродненский
государственный медицинский университет», Гродно,
Беларусь
e-mail: pethar@mail.ru

Petr V. Garelik, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Department of General Surgery, Grodno State Medi-
cal University, Grodno, Belarus
e-mail: pethar@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Масюкевич Алексей Игоревич
e-mail: masyukevich1998@mail.ru

Alexey I. Masyukevich
e-mail: masyukevich1998@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 11.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 05.07.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024



Особенности экспрессии маркеров ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR в эндометриоидной аденокарциноме тела матки при различных исходах заболевания

Д. А. Зиновкин¹, Р. В. Зятиков², Ю. И. Тетерская³

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро, г. Гомель, Беларусь

³ООО «ОМНИЯ Клиник», г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Выявить особенности экспрессии маркеров ALDH1A1, CD133, CD271 и ISLR в эндометриоидной аденокарциноме тела матки при благоприятном и неблагоприятном вариантах течения заболевания.

Материалы и методы. В исследовании использовался гистологический архивный материал 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Все случаи были разделены на две группы в соответствии с исходом заболевания. В группу с благоприятным исходом вошло 148 случаев без прогрессии опухоли, в группу с неблагоприятным исходом — 40 пациенток, имевших прогрессирование заболевания за время наблюдения. Экспрессия ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR оценивалась как процент позитивных клеток к общему числу клеток в поле зрения. Сравнение групп проводилось с использованием теста Манна – Уитни.

Результаты. Отмечались статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$) в экспрессии ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR.

Заключение. Экспрессия маркеров ALDH1A1, CD133 ISLR в группах с различным исходом заболевания может указывать на их предикторную роль в прогнозе эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

Ключевые слова: эндометриоидная аденокарцинома, ALDH1A1, CD271, CD133, ISLR

Вклад авторов. Зиновкин Д.А.: разработка дизайна исследования, обзор литературы, иммуногистохимическое исследование, обработка и анализ данных, обсуждение и выводы, статистическая обработка и анализ данных, написание текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Зятиков Р.В.: разработка дизайна исследования, морфометрический анализ, обсуждение и выводы, утверждение окончательного варианта статьи; Тетерская Ю.И.: обзор литературы, библиография.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Работа была выполнена в рамках гранта БРФФИ-НФЕНК № 20230285 от 10.03.2023 г.: «Васкулогенная мимикрия и проангиогенная активность в опухолевом микроокружении под действием vCAF при раке эндометрия».

Для цитирования: Зиновкин ДА, Зятиков РВ, Тетерская ЮИ. Особенности экспрессии маркеров ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR в эндометриоидной аденокарциноме тела матки при различных исходах заболевания. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):75–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-10>

The specificities of markers ALDH1A1, CD271, CD133 and ISLR expression in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus at different disease outcomes

Dmitry A. Zinovkin¹, Roman V. Zyatikov², Julia I. Teterskaya³

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Pathology Bureau, Gomel, Belarus

³“OMNIA Klinik” Ltd., Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To identify the expression patterns of ALDH1A1, CD133, CD271 and ISLR in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus at different outcomes.

Materials and methods. Histological archival material of 188 cases of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus were used in the study. All cases were divided into 2 groups according to the outcome of the disease. The group with

favourable outcome included 148 cases without tumour progression. The group with unfavourable outcome included 40 patients who had disease progression during follow-up. ALDH1A1, CD271, CD133 and ISLR expression was evaluated as the percentage of positive cells to the total number of cells in the field of view. Comparison of groups was performed using the Mann-Whitney test.

Results. There were statistically significant differences between groups ($p < 0.05$) in ALDH1A1, CD271, CD133 and ISLR expression.

Conclusion. Expression of ALDH1A1, CD133 ISLR markers in groups with different disease outcome may indicate their predictive role in the prognosis of endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus.

Keywords: *endometrioid adenocarcinoma, ALDH1A1, CD271, CD133, ISLR*

Author contributions. Zinovkin D.A.: research design development, literature review, immunohistochemical study, data processing and analysis, writing the text of the article; Zyatikov R.V.: research design development, morphometric analysis, discussion and conclusions, approval of the final version of the article; Teterskaya J.I.: literature review, bibliography; Zinovkin D.A.: statistical processing and data analysis, discussion and conclusions, approval of the final version of the article.

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

Funding. The study was performed within the grant BRFFR-NNSFC №20230285 dated 10.03.2023: "Vasculogenic mimicry and proangiogenic activity in the tumour microenvironment under the action of vCAF in endometrial cancer".

For citation: Zinovkin DA, Zyatikov RV, Teterskaya JI. The specificities of markers ALDH1A1, CD271, CD133 and ISLR expression in endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus at different disease outcomes. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):75–80. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-10>

Введение

По данным проекта Международного агентства по исследованию рака «Global cancer observatory», злокачественные новообразования тела матки по числу новых случаев и смертей от рака среди женщин во всем мире занимают 6-е и 13-е место соответственно [1]. Основной гистологической формой рака тела матки является эндометриоидная аденокарцинома [2].

Маркер ALDH1A1 является ключевой формой ALDH, связанной с популяциями стволовых клеток. ALDH1A1 также играет важную роль в качестве маркера стволовых и раковых стволовых клеток (РСК). Несмотря на накапливающиеся данные о функциональной роли ALDH1A1 в РСК, конкретные механизмы, участвующие в регуляции ALDH1A1 в РСК, остаются неясными [3, 4].

Ген CD271, также называемый рецептором фактора роста нервов, является ключевым фактором в развитии клеточной смерти, выживания и дифференцировки нейронов. Помимо вклада в работу нервной системы имеются данные, что CD271 играет определенную роль в регуляции прогениторных эндотелиальных клеток (ПЭК) и РСК. В клетках меланомы CD271 идентифицирован как маркер стволовых клеток рака [5]. Экспрессия CD271 положительно коррелирует со степенью дифференцировки плоскоклеточного рака легких и пищевода. В раке желудка CD271 ингибирует инвазию и метастазирование путем подавления NFκB-сигнального пути. [6].

Маркер ISLR, также известный как meflin, — недавно обнаруженный маркер мезенхимальных стволовых клеток, который участвует в об-

разовании стромы при фиброзе и в опухолевом микроокружении [7]. В частности, недавно было показано, что отсутствие или низкая экспрессия ISLR может вызывать выпрямление стромальных коллагеновых волокон в тканях протоковой аденокарциномы поджелудочной железы мыши и человека, такое выпрямление является отличительной чертой высокого агрессивного потенциала опухолей [8]. Кроме того, экспрессия ISLR повышена в строме колоректального рака и аденокарциномы желудка. Высокая экспрессия ISLR считается независимым прогностическим показателем безрецидивной выживаемости [9].

Маркер CD133, или проминин-1, является пентаспановым трансмембранным гликопротеином, выполняет функции модулятора эффектов цитокинов, оказывает влияние на активность мембранных рецепторов. CD133 участвует в росте клеток и онкогенезе, эпителиально-мезенхимальном переходе и является маркером нейральных стволовых клеток человека. Некоторые авторы связывают повышенную представленность CD133 в опухоли с неблагоприятным прогнозом, другие исследователи считают это недостаточно обоснованным [10].

Таким образом, специфические изменения параметров стромы в ряде опухолей зависят от изменения экспрессии маркеров прогениторных эндотелиальных клеток и стволовых клеток. В этой связи изучение вышеуказанных молекулярных параметров может быть использовано для определения клинических исходов эндометриоидной аденокарциномы.

Цель исследования

Выявить особенности экспрессии маркеров ALDH1A1, CD133, CD271 и ISLR в эндометриоидной аденокарциноме тела матки при различных клинических исходах.

Материалы и методы

Данное ретроспективное, обсервационное исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено этическим комитетом Гомельского государственного медицинского университета (протокол № 1 от 26.01.2024).

Для проведения исследования был использован архивный гистологический материал и медицинская документация У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер» пациенток, проходивших лечение в период с 1 января 2020 г. по 1 января 2021 г. Критерии включения в исследование:

1. Случаи, в которых была патогистологически верифицирована эндометриоидная аденокарцинома эндометрия.

2. Пациентки, прожившие больше одного месяца после лечения; пациентки, которые не были из наблюдения.

3. Случаи эндометриоидной аденокарциномы тела матки T₁–T₃ (pTNM).

Критерии исключения из исследования:

1. Случаи без гистологически верифицированного диагноза эндометриоидной аденокарциномы тела матки.

2. Пациентки, смерть которых наступила от осложнений лечения.

3. Случаи рака эндометрия T₄ (pTNM).

Таким образом, в исследовании использовался гистологический архивный материал 188 случаев эндометриоидной аденокарциномы тела матки. Все случаи были разделены на две группы в соответствии с исходом заболевания. В группу с благоприятным исходом вошло 148 случаев без прогрессии опухоли, в группу с неблагоприятным исходом — 40 пациенток, имевших прогрессирование заболевания за время наблюдения.

Все пациентки получали лечение в соответствии с алгоритмами диагностики и лечения злокачественных новообразований Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Из парафиновых блоков на микротоме Thermo Scientific Microm HM 450 (Thermo Scientific, Германия) готовили серии срезов толщиной 4 мкм. Иммуногистохимическое исследование проводилось одномоментно для каждого иммуногистохимического маркера. Гистологические срезы монтировали на предметные стекла с силанизированным покрытием Минимед («Минимед», РФ). Гистологические препараты после

высыхания помещали в термостат на 1 ч при температуре 60 °С. Затем проводили депарафинизацию в двух порциях орто-ксилола. Гидратацию срезов проводили в трех порциях этилового спирта нисходящей концентрации (96 %, 80 %, 70 %), после чего промывали в дистиллированной воде в течение 3 минут. Восстановление антигенов проводилось в 1 мМ буферном растворе Tris-EDTA (pH 9,0). Нагревание гистологических препаратов в буферном растворе проводили в бытовой микроволновой печи при мощности 800 W в течение 5 минут, дальнейшая демаскировка антигенов проходила на мощности 600 W на протяжении 10 минут.

После этого гистологические препараты доставали из микроволновой печи и оставляли остывать в растворе при комнатной температуре. Остывшие срезы промывали в двух порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) на протяжении 5 минут и подсушивали. Эндогенные пероксидазы блокировали инкубацией гистологических срезов в 3 % растворе пероксида водорода в течение 15 минут. Для предотвращения фонового окрашивания проводилась инкубация на протяжении 10 минут в 0,5 % растворе бычьего сывороточного альбумина (протеиновый блок). Гистологические срезы промывали в двух порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили первичные антитела к ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR и инкубировали во влажной камере на протяжении 60–120 минут.

Затем гистологические срезы промывали в двух порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Наносили на них вторичные антитела системы визуализации 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System и инкубировали во влажной камере в течение 30 минут. После этого гистологические срезы промывали в двух порциях буферного раствора Tris-EDTA (pH 9,0) в течение 5 минут. Срезы заключали под покровные стекла с использованием монтирующей среды Biomount («BioOptica», Италия). Проводился негативный контроль иммуногистохимического исследования.

Экспрессия ALDH1A1, CD271, CD133 и ISLR оценивалась как процент позитивных клеток к общему числу клеток в поле зрения. Оценка проводилась на увеличении ×200 в трех неперекрывающихся полях зрения.

Статистический анализ проводился с использованием пакета программ GraphPad Prism, 8.0 (GraphPad, США). Данные были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Сравнение групп проводилось с использованием теста Манна – Уитни. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

При микроскопии цитоплазматическая экспрессия ALDH1A1 отмечалась преимущественно в паренхиматозном компоненте (рисунок 1А). В

группе с благоприятным исходом определялась слабо выраженная экспрессия. В группе неблагоприятного исхода степень выраженности экспрессии варьировала от слабой до умеренной.

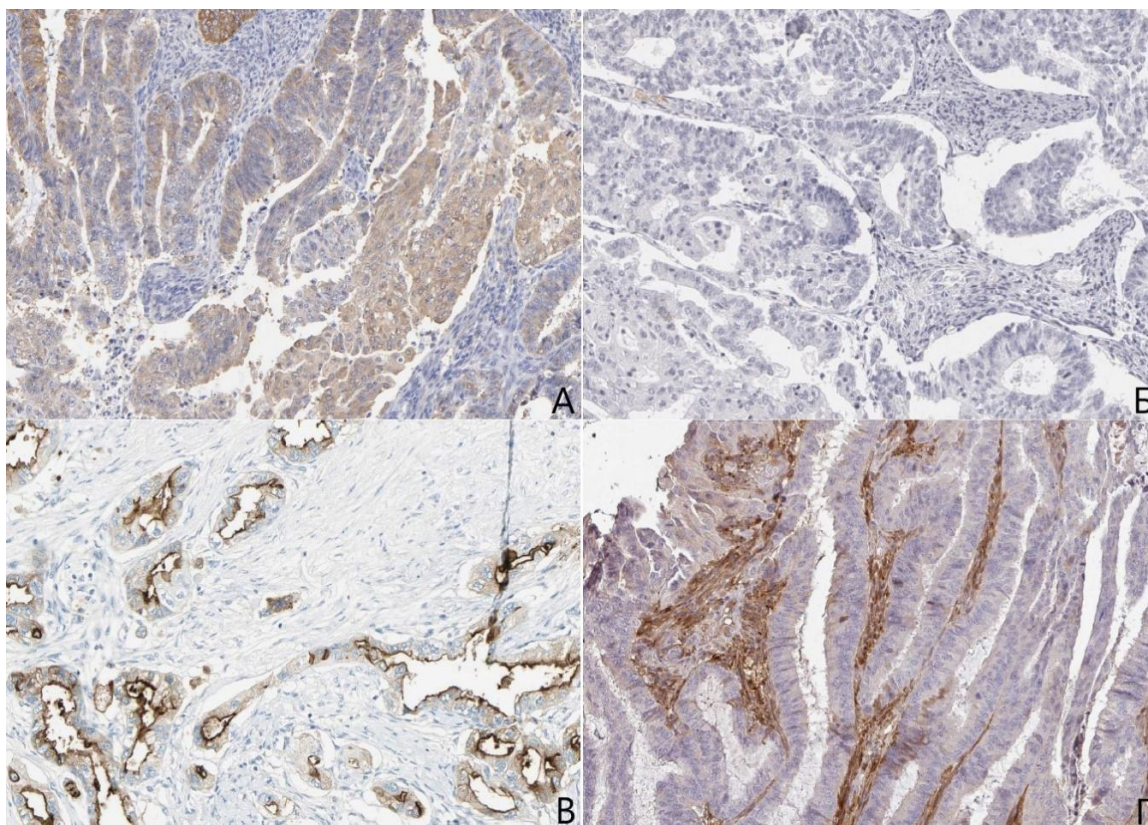


Рисунок 1. Иммуногистохимическая экспрессия: А — умеренная экспрессия ALDH1A1 преимущественно в паренхиматозном компоненте; Б — отсутствие экспрессии CD271 эндометриоидной аденокарциномой тела матки; В — выраженная экспрессия CD133 преимущественно апикальной частью желез; Г — выраженная стромальная экспрессия ISLR.

Контр-окрашивание: гематоксилин-эозин. Увеличение: $\times 200$

Figure 1. Immunohistochemical expression: A — Moderate expression of ALDH1A1 predominantly in the parenchymatous component; B — Absence of CD271 expression by endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus; C — Prominent expression of CD133 predominantly in the apical part of the gland; D — Prominent stromal expression of ISLR.

Counter-staining: haematoxylin-eosin. Magnification: $\times 200$

Медиана экспрессии ALDH1A1 в группе с благоприятным исходом составила 14,2 (10,1; 23,3) %, в группе с неблагоприятным исходом — 34,1 (29,2; 46,2) %. При сравнении групп определялись статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Характеристика групп представлена на рисунке 2А.

Во всех случаях эндометриоидной аденокарциномы тела матки экспрессия CD271 отсутствовала (рисунок 1Б).

Цитоплазматическая экспрессия CD133 была представлена преимущественно в апикальной части железистого компонента (рисунок 1В). В группе с неблагоприятным исходом отмечалась более выраженная экспрессия, чем в группе с благоприятным исходом.

Медиана экспрессии CD133 в группе с благоприятным исходом составила 35,1 (23,2; 43,1) %,

в группе с неблагоприятным исходом — 56,2 (48,3; 65,0) %. При сравнении групп определялись статистически значимые различия ($p = 0,0004$). Характеристика групп представлена на рисунке 2Б.

При микроскопии экспрессия ISLR наблюдалась преимущественно в фибробластах стромы опухоли (рисунок 1Г). Степень экспрессии ISLR была более выраженной в группе с благоприятным исходом.

Медиана экспрессии ISLR в группе с благоприятным исходом составила 81,0 (65,5; 87,0) %, в группе с неблагоприятным исходом — 45,4 (43,0; 63,2) %. При сравнении групп определялись статистически значимые различия ($p < 0,0001$). Характеристика групп представлена на рисунке 2В.

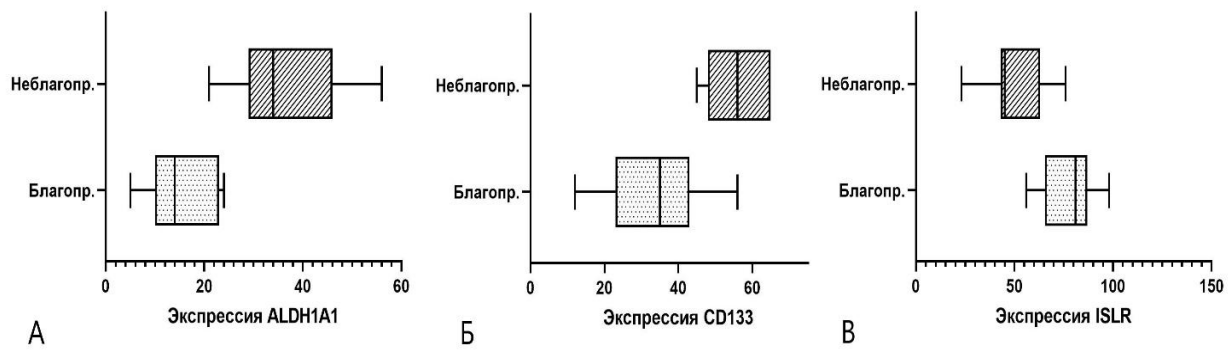


Рисунок 2. Статистическая характеристика групп по уровню экспрессии: А — ALDH1A1; Б — CD133; В — ISLR
Figure 2. Statistical characteristics of groups by expression level: A — ALDH1A1; B — CD133; C — ISLR.

Примечание. Неблагопр. — группа с неблагоприятным исходом; Благопр. — группа с благоприятным исходом

Заключение

Полученные нами данные указывают на то, что имеются статистически значимые различия между экспрессией маркеров ALDH1A1, CD133

ISLR в группах с различным исходом заболевания, что может указывать на их предикторную роль в прогнозе эндометриоидной аленокарциномы тела матки.

Список литературы / References

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 Feb 4;71(3):209-249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Watkins JC, Downing MJ, Crous-Bou M, Busch EL, Chen MM, De Vivo I, et al. Endometrial tumor classification by histomorphology and biomarkers in the nurses' Health Study. *Journal of Cancer Epidemiology*. 2021 Mar 12;2021:1-9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8884364>
- Xia Y, Wang S, Sun Y, Wang W, Chang S, Zhang Z, et al. FZD5 induces chemoresistance through ALDH1A1 in ovarian cancer. 2024 Jan 29; DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3875162/v1>
- DeLeo AB. Targeting cancer stem cells with ALDH1A1-based immunotherapy. *Oncology*. 2012 May;1(3):385-387. DOI: <https://doi.org/10.4161/onc.18826>
- Vidal A, Redmer T. Decoding the role of CD271 in melanoma. *Cancers*. 2020 Aug 31;12(9):2460. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12092460>
- Shen W. Downregulation of KCTD12 contributes to melanoma stemness by modulating CD271. *Cancer Biology & Medicine*. 2019 Aug 1;16(3):498-513. DOI: <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0073>
- Takahashi M, Kobayashi H, Mizutani Y, Hara A, Iida T, Miyai Y, et al. Roles of the mesenchymal stromal/stem cell marker Meflin/ISLR in cancer fibrosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021 Oct 5;9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.749924>
- Li S, Zhao W, Sun M. An analysis regarding the association between the ISLR gene and gastric carcinogenesis. *Frontiers in Genetics*. 2020 Jun 16;11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00620>
- Yondem E, Pesen-Okvur D. Cancer cell-derived extracellular matrix promotes differentiation of fibroblasts into cancer-associated fibroblasts. *BioRxiv*. 2024 Apr 20. DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.04.15.589578>
- Glumac PM, LeBeau AM. The role of CD133 in cancer: a concise review. *Clinical and Translational Medicine*. 2018 July 09. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0198-1>

Информация об авторах / Information about the authors

Зиновкин Дмитрий Александрович, к.б.н., доцент, доцент кафедры патологической анатомии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>
e-mail: zinovkin_da@gsmu.by

Зятиков Роман Викторович, врач-патологоанатом отделения общей патологии, ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6859-1693>
e-mail: zinych007@yandex.ru

Тетерская Юлия Ивановна, врач-хирург, ООО «ОМНИА Клиник», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1519-7850>
e-mail: yuliamuchina@rambler.ru

Dmitry A. Zinovkin, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3808-8832>
e-mail: zinovkin_da@gsmu.by

Roman V. Zyatikov, Pathologist at the General Pathology Department, Gomel Regional Clinical Pathology Bureau, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6859-1693>
e-mail: zinych007@yandex.ru

Julia I. Teterskaya, Surgeon, OMNIA Clinic (Ltd), Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1519-7850>
e-mail: yuliamuchina@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Зиновкин Дмитрий Александрович
e-mail: zinovkin_da@gsmu.by

Dmitry A. Zinovkin
e-mail: zinovkin_da@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 08.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 23.07.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024

УДК 614.2(091)(476)

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-11>



Николай Александрович Семашко: роль и значение в становлении системы здравоохранения Беларуси

Т. М. Шаршакова¹, В. А. Решетников², В. Н. Бусоль²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет), г. Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Провести анализ работ, посвященных профессиональной деятельности Николая Александровича Семашко, оценить его вклад в создание и развитие системы здравоохранения Беларуси.

Материалы и методы. Для реализации данного исследования был использован исторический, аналитический, логический и библиографический метод. Первичным материалом явились научные труды, опубликованные Н. А. Семашко и его соратниками, поиск которых осуществлялся в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka, PubMed, Google Scholar, Центральной научной медицинской библиотеки Минздрава Российской Федерации и Российской государственной библиотеки, по ключевым словам: «Н. А. Семашко», «Беларусь», «история медицины с 1918 года по настоящее время».

Результаты. Проведенный анализ работ, посвященных профессиональной деятельности Николая Александровича Семашко, показал эффективность принятых им организационных мер, в том числе повлиявших на создание современной системы здравоохранения Беларуси.

Заключение. Деятельность Николая Александровича Семашко способствовала созданию в БССР единой системы здравоохранения для оказания медицинской помощи жителям республики. Особо нужно отметить его заслуги по внедрению противоэпидемических мер, что позволило улучшить благополучие населения, содействовало подготовке специалистов, повышению санитарной грамотности населения. Были внедрены принципы участкового деления и диспансерного наблюдения, организовано оказание скорой и плановой медицинской помощи, введена страховая медицина, повышена роль профилактической деятельности. Все эти меры были нацелены на функционирование в долгосрочном периоде.

Ключевые слова: Николай Александрович Семашко, модель Семашко, Наркомздрав, государственная система здравоохранения, профилактика, диспансерное наблюдение

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: Шаршакова ТМ, Решетников ВА, Бусоль ВН. Николай Александрович Семашко: роль и значение в становлении системы здравоохранения Беларуси. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):81–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-11>

Nikolay Alexandrovich Semashko: the role and significance in the development of the healthcare system of Belarus

Tamara M. Sharshakova¹, Vladimir A. Reshetnikov², Vera N. Busol²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To conduct the analysis of works devoted to the professional activities of Nikolay Alexandrovich Semashko, to evaluate his contribution to the creation and development of the healthcare system of Belarus.

Materials and methods. Historical, analytical, logical, and bibliographic methods were used for conducting this study. The primary material was the scientific works published by Nikolay Alexandrovich Semashko and his associates, the

search of which was carried out in the electronic scientific libraries eLibrary, CyberLeninka, PubMed, Google Scholar, the Central Scientific Medical Library of the Ministry of Health of the Russian Federation and the Russian State Library, using the keywords: Nikolay Alexandrovich Semashko, Belarus, history of medicine from 1918 to the present.

Results. The analysis of the works devoted to the professional activities of Nikolay Alexandrovich Semashko, revealed the effectiveness of the organizational measures he had taken, including those influenced the creation of the modern healthcare system in Belarus.

Conclusion. The activity of Nikolay Alexandrovich Semashko contributed to the creation of the unified healthcare system in the BSSR for the provision of medical assistance to the residents of the Republic. His achievements in the introduction of anti-epidemic measures, which improved the well-being of the population, contributed to the training of specialists, and increased sanitary literacy of the population, were particularly noteworthy. The principles of local division and dispensary observation were introduced, the provision of emergency and planned medical assistance was organized, insurance medicine was introduced, the role of preventive activities was emphasized. All these measures were aimed at the functioning in the long term.

Keywords: *Nikolay Alexandrovich Semashko, Semashko model, Narcomzdrav, state health care system, prevention, dispensary observation*

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 the publication.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Sharshakova TM, Reshetnikov VA, Busol VN. Nikolay Alexandrovich Semashko: the role and significance in the development of the healthcare system of Belarus. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):81–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-11>*

Введение

Медицинское сообщество 21 сентября 2024 г. отмечает 150-летний юбилей со дня рождения Николая Александровича Семашко — выдающегося руководителя советского здравоохранения, ученого, педагога. Его по праву называют профессионалом-революционером, теоретиком и практиком в сфере организации, становлении и развитии медицины как в РСФСР, так и в Советской Белоруссии.

Но особенно неординарна заслуга Н. А. Семашко как реформатора в области социальной гигиены и организации здравоохранения. Результаты его деятельности: обеспечение населения бесплатной и общедоступной медицинской помощью, создание единой системы здравоохранения (включая санитарную службу), противоэпидемические мероприятия, санитарное просвещение — были эффективными не только в период исполнения им своих должностных полномочий, но остаются актуальными и спустя многие годы, в частности, в Беларуси. И в настоящее время, когда в мире происходят новые вспышки инфекционных заболеваний, изучение успешного опыта прошлого, исследование бесценного и уникального наследия Н. А. Семашко представляется необходимым.

Цель исследования

Провести анализ работ, посвященных профессиональной деятельности Н. А. Семашко, оценить его вклад в создание и развитие системы здравоохранения Беларуси.

Материалы и методы

Для реализации данного исследования был использован исторический, аналитический, логический и библиографический метод. Первичным материалом явились научные труды, опубликованные Н. А. Семашко и его соратниками, поиск которых осуществлялся в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka, PubMed, Google Scholar, Центральной научной медицинской библиотеки Минздрава Российской Федерации и Российской государственной библиотеки, по ключевым словам: «Н. А. Семашко», «Беларусь», «история медицины с 1918 года по настоящее время».

Результаты и обсуждение

Манифестом временного рабоче-крестьянского правительства Беларуси 1 января 1919 г. объявлено создание Белорусской Советской Социалистической Республики (БССР). В целях объединения медико-санитарного дела на базе Минского губернского отдела здравоохранения под руководством санитарного врача С. В. Балковца учрежден Народный Комиссариат здравоохранения БССР [1], что позволило наладить связь между БССР и Советской Россией, совместно и своевременно принимать решения по вопросам гигиены и медицины. Советской Белоруссии была оказана экономическая поддержка: в 1922 г. переданы 3 млрд руб. на противоэпидемиологические мероприятия (в 1918 г. — 30 и 250 тыс. руб., в 1920 г. — 50 млн рублей) [3].

С этого момента в БССР, также как и в Советской России, стала создаваться государственная система здравоохранения во главе с Наркомздравом («модель Н. А. Семашко»).

Жизнь Н. А. Семашко не была легкой: получив хорошее образование в царской России, он тем не менее не избежал давления за свои убеждения от властей, в том числе ссылки и гонения. Это не сломило его, а наоборот, привело к мысли о том, что страна нуждается в преобразованиях и что необходимо многое менять.

Революционные события 1917 г. не могли не отразиться на состоянии медицины и населении страны в целом. Катастрофическое состояние медицины, растущее число смертей среди населения от голода и эпидемий вынудили принимать радикальные меры. И Николай Александрович создает уникальную систему здравоохранения, не требующую значительных капиталовложений, которую очень скоро во всем мире признают как «систему Семашко». Она была построена на принципе централизации, что в условиях того времени было совершенно оправданным. Руководитель советского здравоохранения хорошо понимал, что в одиночку ни один земский доктор не сможет обуздать возникновение неблагоприятных эпидемиологических ситуаций, тогда как при централизованном подходе можно было принимать коллегиальное решение, направлять в эти очаги медицинские и финансовые ресурсы.

По мнению руководителя Центра экономической теории социального сектора Института экономики РАН Татьяны Чубаровой, «система Семашко» стала достижением цивилизационного масштаба. Для централизованного управления здравоохранением в масштабе всей страны впервые в мире была создана специальная организация — Наркомат здравоохранения, в ведение которого перешли все ведомственные, земские и страховые медицинские учреждения. Частная медицина была в конечном счете ликвидирована, хотя сохранялись государственные платные поликлиники. Концентрация ресурсов в руках одного ведомства позволяла даже в условиях ограниченности средств (а эта проблема преследовала советскую медицину все годы ее существования) достичь достаточно серьезных результатов, по крайней мере, в преодолении традиционных инфекционных заболеваний, в серьезном уменьшении материнской и детской смертности, в профилактике социальных болезней и санитарном просвещении населения. Идея комплексного решения социальных и научно-технических задач большого государственного значения за счет концентрации ресурсов и планового ведения хозяйства, как ни банально сейчас это звучит, была удивительной по тем временам

социальной инновацией, привлекая к опыту Советского Союза внимание всего мира.

В 1920-е гг. врачи из БССР могли принимать участие в совместных совещаниях органов здравоохранения Наркомздрова, ездить в командировки за границу для обмена знаниями. Был создан периодический журнал «Белорусская медицинская мысль», открыто 6 научно-исследовательских институтов, создан ряд лечебно-профилактических учреждений, начато строительство клинического городка медицинского факультета Белорусского государственного университета (в настоящий момент «1-я клиническая городская больница» Минска). Кроме того, стали использоваться курортные факторы Беларуси [1].

Была выстроена изящная система медицинских учреждений, которая позволила обеспечить единые принципы организации здравоохранения для всего населения — от далеких сел до столичных городов: фельдшерско-акушерский пункт (ФАП) — участковая поликлиника — районная больница — областная больница — специализированные институты. Иными словами, была создана многоуровневая структура медицинской помощи [6, 7].

В 1921–1922 гг. на территории БССР введено плановое финансирование, на основе принципа участкового разделения созданы городские и сельские врачебные участки, учреждена диспансеризация населения [6, 7], возрождена страховая медицина, образованы страховые кассы и рабочие амбулатории, укомплектованные врачами разного профиля (первая амбулатория открыта в Витебске в 1922 г., в ней работали 5 терапевтов, 6 врачей-специалистов, 3 зубных врача); за счет страхового фонда проводились лабораторные и рентгенологические исследования, прививки, протезирование. Медицинская помощь стала доступна застрахованным и членам их семей [8, 9]. Реорганизована скорая медицинская помощь, открыты пункты в 1922 г. — в Минске и Витебске, в 1924 г. — в Гомеле и Бобруйске, в 1926 г. — в Могилеве и Полоцке, в 1927 г. — в Мозыре; имела место постепенная механизация транспорта взамен конных карет с закупкой автотранспорта для Минска, Бобруйска и Витебска [10].

Такая модель существовала долгие годы, доказав свою состоятельность как в мирное время, так и во время крупнейшей по масштабам войны, и применялась во многих странах вплоть до конца 1970-х гг., когда мировая медицина шагнула вперед относительно применения новых технологий и технических средств. Однако тогдашнее советское руководство, хотя и понимало перспективы «новой медицины», но в первую очередь из-за нехватки средств опасалось разрушения

уже существующей. И только с развалом СССР и ростом кооперативного движения стало возможным изменить систему: начали появляться частные клиники, а первичный «контур» медицинской помощи стал сокращаться.

Но время показало живучесть системы здравоохранения, разработанной Семашко. Многие идеи, положенные в основу его системы, сохранились, в частности, в Беларуси. Среди них важно отметить единые принципы организации и централизации системы здравоохранения, доступность медицинской помощи для всех граждан, первоочередное внимание детству и материнству, единство профилактики и лечения, ликвидация социальных основ болезней, привлечение общественности к участию в области здравоохранения, т. е. Республика Беларусь сохранила и нашла эффективные пути применения и идей Н. А. Семашко, и их развития, которые разрабатывались многими ведущими врачами России и мира с конца XIX в.

Это касается и одного из главных вопросов, который стремился решить Николай Александрович Семашко, а именно, профилактики. Она понималась им и в узком, и в широком смысле: в узком — как санитарные мероприятия, в широком — как оздоровление, предупреждение и профилактика болезней. Задача каждого врача и всей системы медицинских учреждений, как считал Николай Александрович, состояла не только в том, чтобы вылечить, но, чтобы предупредить болезнь, которая рассматривалась как следствие неблагоприятных социальных условий и неправильного образа жизни. В связи с этим особое внимание он уделял таким социальным болезням, как венерические, туберкулез и алкоголизм. Для этого была создана система соответствующих диспансеров. В это же время зародилось и начало оформляться санитарное просвещение. Так, например, в БССР был образован санитарно-просветительский подотдел губздрави (1920). А в г. Гомеле был открыт первый в республике Дом санитарного просвещения (1920). Были организованы курсы санитарной грамоты, издавалась санитарно-просветительская литература, публиковались статьи в местной печати [3–5].

В течение 1920-х гг. наблюдалась тенденция постепенного перехода от чрезвычайных противоэпидемических мер к текущей санитарной работе, в том числе с участием населения. Осуществлялись мероприятия по санитарному надзору. В 1922 г. в Гомеле была открыта первая санитарная станция, в которую входили химико-бактериологическая лаборатория, стационарно-дезинфекционное, прививочное и пастеровское отделения и изолятор; в распоряжении станции также были общежитие и транспорт.

Важной мерой профилактики для предупреждения многих болезней, по мнению Николая Александровича, была вакцинация, которая при нем впервые приняла общенародный характер и помогла покончить с распространением многих инфекционных заболеваний. Не менее важной он считал и санитарно-гигиеническую пропаганду, которой, по его мнению, необходимо уделять огромное внимание как одному из средств предупреждения эпидемий и формирования здорового образа жизни. Причем начинать эту работу нужно со школьных лет, привлекая ребят к проведению различных мероприятий.

Так, важным направлением стало привлечение школьников, их педагогов и в целом всего населения к участию в кружках Российского общества Красного Креста. Активисты этого движения, выступающие за изучение и освоение правил оказания первой медицинской помощи, разъясняющие сверстникам и даже взрослым правила гигиены и санитарии, получали специальный знак «Будь готов к санитарной обороне» [4, 5].

И сегодня, в том числе в Беларуси, принципы работы с населением, со школьниками, студентами воплощаются во многих организациях здравоохранения, научных центрах, университетах.

В систему оздоровления, профилактики и здравоохранения естественным образом включались дома отдыха и санатории. Когда-то одни учреждения были подчинены Наркомздрави, а другие, в основном дома отдыха — профсоюзам, последнее является свидетельством того, что и гражданское общество, общественность также должны были быть заинтересованы в оздоровлении трудящихся.

Но Николай Александрович Семашко понимал политику оздоровления значительно шире, включая в нее и оздоровление мест проживания, и создание соответствующих жилищно-коммунальных условий, и в конце концов — решение жилищного вопроса. И, согласитесь, это не менее актуально в современном мире. И нужно отметить, что решение этих вопросов в Беларуси находится на постоянном контроле государства.

Заключение

Если сегодня оглянуться назад, то с высоты прожитых лет, произошедших событий, которые затронули все страны мира, оценки функционирования системы здравоохранения можно сказать, что несмотря на все проблемы, система здравоохранения в Советской России, в других республиках Советского Союза, разработанная и внедренная Н. А. Семашко, была образцовой и даже сейчас нуждается скорее в шлифовке, чем в кардинальной реформе. И именно деятель-

ность Н. А. Семашко позволила создать в БССР, а затем усовершенствовать в Беларуси единую систему здравоохранения для оказания медицинской помощи населению, успешно проводить противоэпидемические меры, улучшить благополучие населения, готовить специалистов различных медицинских специальностей, повышать санитарную грамотность населения, внедрять принципы участкового деления и диспансерного наблюдения, эффективно организовывать оказание скорой и плановой медицинской помощи и т. д.

Полученный опыт обобщен Николаем Александровичем Семашко в более чем 250 трудах,

которые изданы в виде статей, рецензий, докладов, брошюр и других публикаций, и представляют интерес и для современных специалистов, в том числе организаторов здравоохранения.

Именно поэтому в Беларуси бережно относятся к наследию Н. А. Семашко, ценят его идеи и принципы, которые были положены в основу государственной политики в области здравоохранения, а его труды, публикации изучаются и будут изучаться еще многими поколениями организаторов здравоохранения, медицинскими работниками.

Список литературы / References

1. Пантук И.В. Министры здравоохранения Беларуси: 1919-2011 гг. *Современная стоматология*. 2012;(1):78-83. [дата обращения 2024 май 30]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ministry-zdravooxraneniya-belarusi-1919-2011-gg>
Pantyuk IV. Ministers of Health of Belarus: 1919-2011. *Modern dentistry*. 2012; 1:78-83. [date of access 2024 May 30]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/ministry-zdravooxraneniya-belarusi-1919-2011-gg> (In Russ.).
2. Виноградов Н.А., Майстрах К.В. Н.А. Семашко и его литературное наследие (к годовщине со дня смерти). *Советское здравоохранение*. 1950;(4):25-33.
Vinogradov NA, Maystrakh KV. N.A. Semashko and his literary legacy (on the anniversary of his death). *Soviet Healthcare*. 1950;(4):25-33. (In Russ.).
3. Беляцкий Д.П. Н.А. Семашко и здравоохранение Белоруссии в первые годы Советской власти. *Советское здравоохранение*. 1974;(9):44-49.
Belyatsky DP. N.A. Semashko and healthcare in Belarus in the first years of the soviet power. *Soviet Healthcare*. 1974;(9):44-49. (In Russ.).
4. Беляцкий Д.П. Н.А. Семашко и становление здравоохранения в БССР (к 90-летию со дня рождения). *Здравоохранение Белоруссии*. 1964;(9):74-79.
Belyatsky DP. N.A. Semashko and the formation of healthcare in the BSSR (on the 90th anniversary of his birth). *Healthcare of Belarus*. 1964;(9):74-79. (In Russ.).
5. Трегубов В.Н., Полухин Н.В., Водолагин М.В. Анализ трудов Н.А. Семашко о санитарном просвещении населения. (К 150-летию со дня рождения). *Профилактическая медицина*. 2023;26(9):125-130.
DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202326091125>
Tregubov VN, Polukhin NV, Vodolagin MV. Analysis of works of N.A. Semashko on public health education. (To the 150th anniversary of the birth). *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(9):125-130. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed202326091125>
6. Решетников В.А., Несвижский Ю.В., Касимовская Н.А. Вклад Н.А. Семашко в развитие медицинской профилактики в России (к 140-летию со дня рождения). *Сеченовский вестник*. 2014;17(3):29-33. [дата обращения 2024 май 30]. Режим доступа: <https://www.sechenovmedj.com/jour/article/view/753>
Reshetnikov VA, Nesvizhsky YuV, Kasimovskaya NA. A contribution of N.A. Semashko in the development of medical prevention in Russia (to the 140th anniversary of the birth). *Sechenovskiy Bulletin*. 2014;17(3):29-33. [date of access 2024 May 30]. Available from: <https://www.sechenovmedj.com/jour/article/view/753> (In Russ.).
7. Семашко Н.А. Социальная гигиена в СССР. Достижения советской медицины за 30 лет. М.: Издательство АМН СССР; 1947:179-188.
Semashko NA. Social hygiene in the USSR. Achievements of Soviet medicine over 30 years. M.: Publishing House of the USSR Academy of Medical Sciences; 1947:179-188. (In Russ.).
8. Тищенко Е.М., Гриб С.Н. Страховая медицина в Беларуси в 1920-е годы. *Журнал ГрГМУ*. 2006;(2):34-42. [дата обращения 2024 май 30]. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1743>
Tishchenko EM, Grib SN. Insurance medicine in Belarus in the 1920s. *Journal of GrSMU*. 2006;(2):34-42. [date of access 2024 May 30]. Available from: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/1743> (In Russ.).
9. Артеменко Н.А. Историко-генетический анализ деятельности врачей в системе первичной медицинской помощи Витебского государственного медицинского университета. 2012;11(2):189-199. [дата обращения 2024 май 30]. Режим доступа: <https://vestnik.vsmu.by/archive/2012/vestvgmu-2012-2.html>
Artemenko N.A. Historical and genetic analysis of the activities of doctors in the primary health care system. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2012;11(2):189-199. [date of access 2024 May 30]. Available from: <https://vestnik.vsmu.by/archive/2012/vestvgmu-2012-2.html> (In Russ.).
10. Каплиев А.А., Каплиева М.П. Механизация санитарного транспорта как важнейший фактор развития службы скорой медицинской помощи на территории Советской Беларуси (1919–1939 годы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2018;(1):78-83.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-14>
Kapliyev AA, Kapliyeva MP. Mechanization of sanitary transport as a major factor of development of the ambulance service in the Soviet Belarus (1919-1939). *Health and Ecology Issues*. 2018;(1):78-83. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2018-15-1-14>

Информация об авторах / Information about the authors

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

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

Решетников Владимир Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения имени Н. А. Семашко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-7356>

e-mail: reshetnikov_v_a@staff.sechenov.ru

Бусоль Вера Николаевна, студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3785-374X>

e-mail: verafbmusik@yandex.ru

Vladimir A. Reshetnikov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-7356>

e-mail: reshetnikov_v_a@staff.sechenov.ru

Vera N. Busol, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3785-374X>

e-mail: verafbmusik@yandex.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шаршакова Тамара Михайловна

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Tamara M. Sharshakova

e-mail: t_sharshakova@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 25.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 26.07.2024

Принята к публикации / Revised 12.08.2024



Эпидемиология рака молочной железы в Гомельской области: заболеваемость, смертность и инвалидизация

Д. М. Лось

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Провести комплексную оценку эпидемиологической ситуации по заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в Гомельской области, проанализировать динамику заболеваемости и смертности, а также изучить степень инвалидизации в результате данного заболевания.

Материалы и методы. Проведен анализ данных о заболеваемости, смертности и первичной инвалидности от РМЖ в Гомельской области за 2013–2023 гг.

Результаты. Рак молочной железы в Гомельской области выделяется среди других видов рака по показателю заболеваемости – 111,8 на 100 тыс. населения, что значительно выше заболеваемости другими видами рака в 2023 г. Так, показатель заболеваемости РМЖ более чем в два раза превышает показатели заболеваемости раком тела матки (43,6) и еще больше — раком ободочной кишки (31,6), желудка (24,5) и прямой кишки (21,8). Также РМЖ имеет один из самых высоких показателей смертности — 22,8 на 100 тыс. населения в 2023 г. Кроме того, на фоне снижения в регионе смертности от злокачественных новообразований именно РМЖ остается одной из основных причин первичной инвалидности среди женщин.

Заключение. В Гомельской области РМЖ имеет наивысшие показатели заболеваемости среди всех видов злокачественных новообразований с устойчивым ростом числа впервые выявленных случаев с 2013 по 2023 г. Смертность от РМЖ также возросла, но в последние годы наблюдается тенденция к снижению. Количество случаев первичной инвалидности (ПИ) вследствие РМЖ растет, хотя индекс тяжести ПИ снижается, что может свидетельствовать о повышении качества лечения. Для эффективной борьбы с РМЖ необходимы комплексные меры, включая профилактику, раннюю диагностику, улучшение лечения и реабилитации, а также социальную поддержку пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность, профилактика, ранняя диагностика, первичная инвалидность, эпидемиологические данные

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Лось ДМ. Эпидемиология рака молочной железы в Гомельской области: заболеваемость, смертность и инвалидизация. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-12>

Epidemiology of breast cancer in Gomel region: incidence, mortality and disability

Dmitry M. Los'

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To make a comprehensive evaluation of the epidemiological situation on the incidence rate of breast cancer (BC) in Gomel region, to analyze the dynamics of morbidity and mortality, as well as to study the degree of disability as a result of this disease.

Materials and methods. The data on morbidity, mortality and primary disability from BC in Gomel region for 2013-2023 were analyzed.

Results. BC in the Gomel region stands out among other cancers in terms of incidence – 111.8 per 100,000 population, which is significantly higher than the incidence rate of other cancers in 2023. Thus, the incidence rate of BC is more than twice as high as the incidence rate of cancer of the uterine body (43.6) and even more – colon cancer (31.6), stomach (24.5) and rectum (21.8). Also, BC has one of the highest mortality rates – 22.8 per 100,000 population in 2023.

In addition, against the background of a decrease in mortality from malignant neoplasms in the region, BC remains one of the main causes of primary disability among women.

Conclusion. In Gomel region, BC has the highest incidence rates among all types of malignant neoplasms, with a steady increase in the number of newly diagnosed cases from 2013 to 2023. BC mortality has also increased, but in recent years there has been a downward trend. The number of cases of primary disability (PD) due to BC is increasing, although the severity index of PD is decreasing, which may indicate an improvement in the quality of treatment. Comprehensive measures are needed to effectively combat BC, including prevention, early diagnosis, improved treatment and rehabilitation, as well as social support for patients.

Keywords: breast cancer, morbidity, mortality, prevention, early diagnosis, primary disability, epidemiologic data

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Los' DM. Epidemiology of breast cancer in Gomel region: incidence, mortality and disability. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):87–93. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-12>

Введение

Рак молочной железы остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности среди онкологических заболеваний у женщин во всем мире. В Гомельской области, как и в других регионах Республики Беларусь, эта проблема также приобрела особую остроту [1].

Согласно мировому опыту, скрининг РМЖ и ранняя диагностика играют ключевую роль в снижении смертности и улучшении прогноза при этом заболевании. Исследования показывают, что внедрение программ маммографического скрининга приводит к существенному улучшению показателей выживаемости [2]. Тем не менее, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2022 г. РМЖ стал причиной 670 тыс. случаев смерти, и этот факт является неоспоримым свидетельством того, что РМЖ по-прежнему остается глобальной мировой проблемой [3].

Инвалидизация от РМЖ является значимым социальным и медицинским аспектом, который требует особого внимания в рамках эпидемиологического исследования. Речь, в частности, идет о серьезных физических ограничениях, психологических трудностях и социальной изоляции, что в совокупности может привести к инвалидизации [4].

При анализе ситуации в Гомельской области были учтены как общемировые тенденции, так и локальные особенности. Исследования, проведенные в Республике Беларусь, показывают стабильную тенденцию к росту заболеваемости РМЖ, что требует дополнительного внимания к проблеме и разработки целенаправленных мероприятий по снижению смертности населения от данного заболевания [5].

Цель исследования

Провести комплексную оценку эпидемиологической ситуации по заболеваемости РМЖ в Гомельской области, проанализировать динамику заболеваемости и смертности, а также изучить степень инвалидизации в результате данного заболевания.

Материалы и методы

Анализ проведен на основе данных о заболеваемости и смертности от РМЖ за период с 2013 по 2023 г. базы данных Белорусского канцер-регистра по состоянию на 11.04.2024. Дополнительно использовались статистические данные о первичной инвалидности, вызванной РМЖ, Гомельской областной медико-реабилитационной экспертной комиссии (МРЭК).

Применялись методы ретроспективного анализа медицинских карт пациентов, а также анализ демографических данных, предоставленных региональными статистическими службами. Использовались методы дескриптивной статистики для оценки общей заболеваемости и смертности, а также аналитические методы для выявления тенденций и корреляций между различными факторами. Проанализированы данные о степени инвалидности, связанной с РМЖ, включая статистику по первичной инвалидности и ее влиянию на качество жизни пациентов.

Все мероприятия, связанные с исследованием, были проведены в соответствии с этическими нормами и стандартами, утвержденными медицинским сообществом и законодательством.

Место РМЖ в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в Гомельской области

Показатели заболеваемости различными видами злокачественных новообразований (ЗНО) в Гомельской области на 100 тыс. населения представлены на рисунке 1.

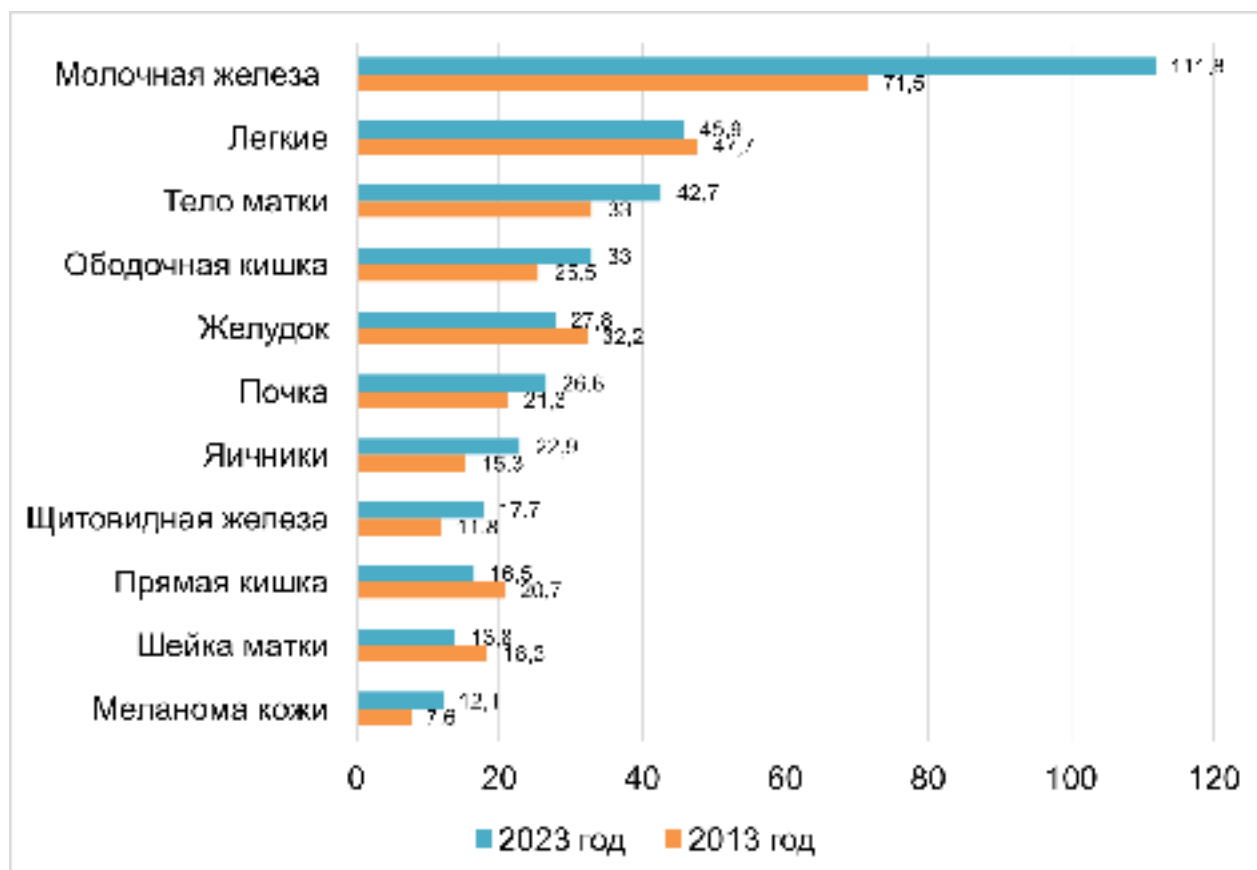


Рисунок 1. Показатели заболеваемости различными видами ЗНО в Гомельской области на 100 тыс. населения в 2013 и 2023 гг.

Figure 1. Incidence rates of various types of cancer in Gomel region per 100 thousand population in 2013 and 2023

Рак молочной железы выделяется среди других видов рака, демонстрируя наивысший показатель заболеваемости, который составляет 111,8 на 100 тыс. населения в 2023 г. Это указывает на высокую распространенность РМЖ среди населения Гомельской области, что подчеркивает необходимость усиления профилактических мер и проведения ранней диагностики.

Показатели заболеваемости РМЖ более чем в два раза превышают показатели рака тела матки (42,7), который является следующим по распространенности видом рака среди женщин. Рак ободочной кишки (33), желудка (27,8) и прямой кишки (16,5) также имеет относительно высокие показатели, но они значительно ниже, чем у РМЖ.

Такие высокие показатели заболеваемости РМЖ, по сравнению с другими видами рака, подчеркивают важность интеграции международного опыта и лучших практик в локальную систему здравоохранения для повышения эффективности профилактики и лечения данного заболевания.

На рисунке 2 отражены показатели смертности от различных видов ЗНО в Гомельской области на 100 тыс. населения.

Рак молочной железы имеет один из самых высоких показателей смертности, составляя 22,8 на 100 тыс. населения, уступая лишь уровню смертности от рака легкого (31,2) в 2023 г. Показатель смертности от РМЖ превышает аналогичный показатель при таких видах рака, как рак желудка (16,9) и рак колоректальной области (20,6).

Высокий показатель смертности от РМЖ подчеркивает необходимость особого внимания к этому заболеванию со стороны медицинского сообщества и органов здравоохранения, в частности активизации усилий по профилактике, ранней диагностике и улучшению методов лечения РМЖ. Кроме того, сравнение показателей смертности от РМЖ и от других видов рака показывает необходимость проведения целенаправленных исследований и реализации программ, направленных на борьбу с этим заболеванием.

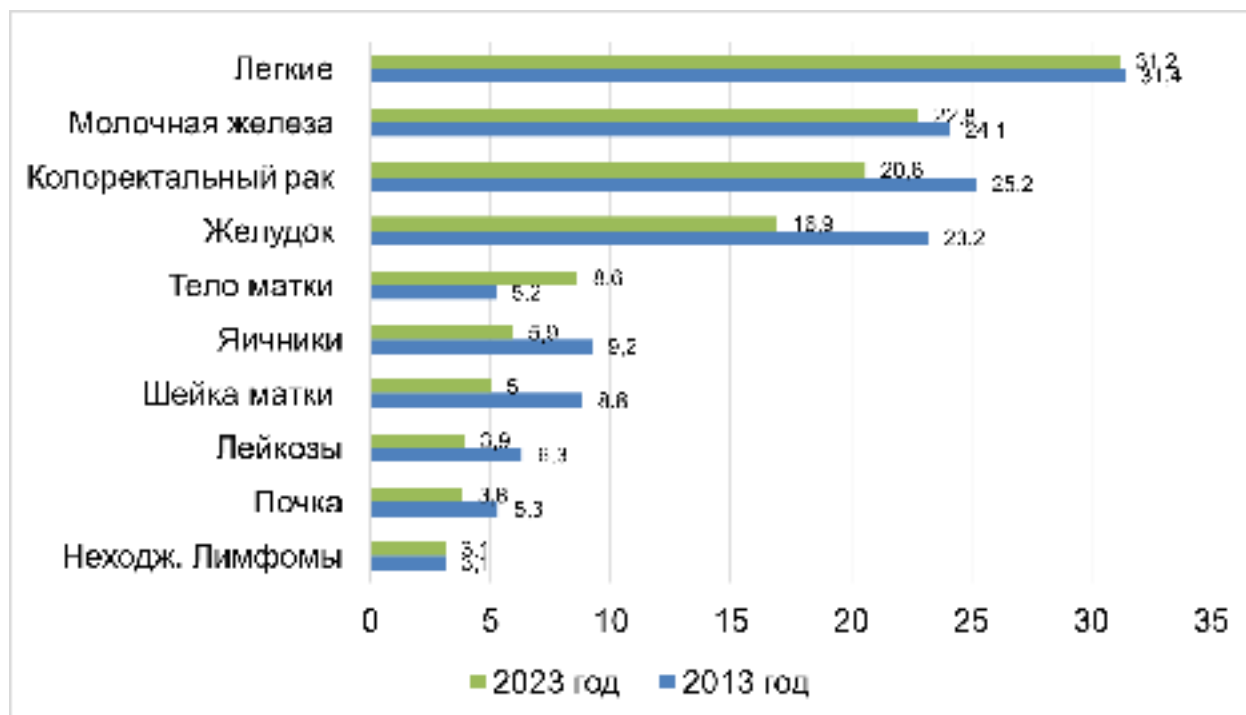


Рисунок 2. Показатели смертности от различных видов ЗНО в Гомельской области на 100 тыс. населения в 2013 и 2023 гг.

Figure 2. Mortality rates due to various types of cancer in Gomel region per 100 thousand population in 2013 and 2023

Анализ динамики заболеваемости и смертности от РМЖ в Гомельской области

Исследование динамики заболеваемости и смертности от РМЖ в Гомельской области за период с 2013 по 2023 г. позволяет выявить ключевые тенденции и изменения в эпидемиологической ситуации.

Анализ данных показывает, что с 2013 по 2023 г. наблюдаются колебания в количестве вновь выявленных случаев РМЖ. Так, в 2013 г. было зарегистрировано 558 случаев, что соответствует уровню заболеваемости в 73,01 на 100 тыс. населения. В следующие годы происходит устойчивый рост до пика в 2023 г., когда было зафиксировано 810 случаев, а уровень заболеваемости составил 111,8 на 100 тыс. населения. Средний возраст пациентов при этом незначительно увеличился — с 60,8 года до 62 лет в 2013 г. и в 2023 г. соответственно.

Что касается смертности, то в 2013 г. было зарегистрировано 172 случая смерти от РМЖ, что соответствует уровню смертности 24,1 на 100 тыс. населения. В последующие годы наблюдаются незначительные колебания уровня смертности от РМЖ (рисунок 3). Средний возраст умерших от РМЖ остается относительно стабильным, с небольшим увеличением —

с 64,3 года до 66,1 года в 2013 г. и в 2023 г. соответственно.

Данные указывают, что, несмотря на временные колебания, в целом за последнее десятилетие наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости РМЖ. Это может быть связано с улучшением методов диагностики, доступности и эффективности лечения, а также с повышением осведомленности населения о проблеме РМЖ и важности ранней диагностики. Средний возраст пациентов с РМЖ и умерших от него свидетельствует о том, что заболевание чаще встречается у женщин старшего возраста, что подчеркивает необходимость особого внимания к этой возрастной группе при планировании профилактических и лечебных мероприятий. Важно продолжать мониторинг эпидемиологических данных и анализировать их в контексте социально-экономических и экологических факторов региона для разработки наиболее эффективных стратегий борьбы с РМЖ.

Анализ первичной инвалидности населения Гомельской области от РМЖ

Общее количество случаев ПИ по годам колеблется с минимальным значением в 2016 г. (222 случая) и максимальным — в 2023 г. (300 случаев) (таблица 1). Показатель ПИ на 10 тыс. населения старше 18 лет показывает устойчивый рост — с 1,94 в 2014 г. до 2,79 в 2023 г.



Рисунок 3. Динамика заболеваемости и смертности от РМЖ в Гомельской области на 100 тыс. населения в 2013–2023 гг.

Figure 3. Dynamics of morbidity and mortality from BC in Gomel region per 100 000 population in 2013–2023

Таблица 1. Показатели первичной инвалидности населения Гомельской области старше 18 лет за 2014–2023 гг.

Table 1. Indicators of primary disability of the population of Gomel region over 18 years old over 2014–2023

Год	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	Тяжесть ПИ	ПИ на 10 тыс. нас.
2014	27	128	69	224	69,2	1,94
2015	22	164	66	252	73,8	2,19
2016	18	129	75	222	66,2	1,94
2017	16	160	94	270	65,2	2,37
2018	8	150	136	294	53,7	2,59
2019	17	136	142	295	51,9	2,62
2020	10	94	115	219	47,5	1,95
2021	23	117	128	268	52,2	2,44
2022	23	115	150	288	47,9	2,65
2023	32	106	162	300	46,0	2,79

Индекс тяжести ПИ показывает обратную зависимость от общего числа случаев ПИ с максимальным значением 73,8 в 2015 г. и минимальным — 46,0 в 2023 г. Снижение индекса тяжести ПИ может указывать на улучшение качества лечения и реабилитации, что приводит к меньшему количеству тяжелых случаев инвалидности.

Увеличение общего числа случаев ПИ и рост показателя ПИ на 10 тыс. населения могут быть связаны с улучшением диагностики РМЖ, что приводит к более раннему выявлению заболева-

ния и, как следствие, к росту числа зарегистрированных случаев инвалидности. Рост числа случаев инвалидности 3-й группы может отражать увеличение количества пациентов с длительным течением заболевания, требующих постоянного ухода и социальной поддержки.

Общее количество случаев ПИ среди трудоспособного населения увеличилось с 79 в 2014 г. до 161 в 2023 г. Показатель тяжести ПИ снизился с 58,2 в 2014 г. до 37,9 в 2023 г. (таблица 2).

Таблица 2. Показатели ПИ трудоспособного населения Гомельской области за 2014–2023 гг.
Table 2. Indicators of primary disability of the able-bodied population of the Gomel region over 2014–2023

Год	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Всего	Тяжесть ПИ	ПИ на 10 тыс. нас.
2014	3	43	33	79	58,2	0,97
2015	4	51	25	80	68,8	0,99
2016	4	45	41	90	54,4	1,13
2017	2	67	47	116	59,5	1,48
2018	1	64	73	138	47,1	1,74
2019	3	54	83	140	40,7	1,77
2020	0	42	77	119	35,3	1,51
2021	5	52	95	152	37,5	1,95
2022	5	64	104	173	39,9	2,26
2023	5	56	100	161	37,9	2,11

Увеличение общего числа случаев первичной инвалидности может быть связано с рядом факторов, включая повышение осведомленности населения о РМЖ, улучшение доступа к диагностике и раннее выявление заболевания. Снижение показателя тяжести ПИ может отражать прогресс в методах лечения и реабилитации, что позволяет пациентам возвращаться к трудовой деятельности и снижает степень инвалидности.

Приведенные выше данные подчеркивают важность продолжения мониторинга первичной инвалидности от РМЖ среди трудоспособного населения. Необходимо уделять внимание разработке и реализации программ по профилактике РМЖ, улучшать проведение ранней диагностики и повышать эффективность лечения, чтобы минимизировать риск инвалидности. Результаты проведенного нами анализа могут быть использованы для оптимизации стратегий здравоохранения, касающихся РМЖ, социальной поддержки пациентов с этой патологией в целях снижения первичной инвалидности и улучшения их качества жизни.

Заключение

Рак молочной железы имеет наивысшие показатели заболеваемости среди всех видов ЗНО в Гомельской области, составляя 111,8 на 100 тыс. населения. За период с 2013 по 2023 г. наблюдается устойчивый рост заболеваемости

РМЖ — с 558 случаев в 2013 г. до 810 случаев в 2023 г. Средний возраст пациентов увеличился с 60,8 года до 62 лет. Рак молочной железы занимает одно из лидирующих мест по показателям смертности среди всех видов ЗНО в Гомельской области, составляя 22,8 на 100 тыс. населения. Это подтверждает необходимость активизации усилий по ранней диагностике и лечению РМЖ.

Количество случаев ПИ вследствие РМЖ также имеет тенденцию к росту. Показатель ПИ на 10 тыс. населения увеличился с 1,94 в 2014 г. до 2,79 в 2023 г. В то же время индекс тяжести ПИ снизился, что может свидетельствовать о повышении качества лечения и реабилитации. Рак молочной железы вызывает значительные физические, психологические и социальные трудности, приводящие к инвалидизации и социальной изоляции пациентов. Особенно уязвимы пациенты трудоспособного возраста, для которых инвалидность имеет серьезные социально-экономические последствия.

Для эффективной борьбы с РМЖ необходимы комплексные меры, включающие усиление профилактики, раннюю диагностику, улучшение лечения и реабилитации, а также социальную поддержку пациентов. Продолжение мониторинга и анализа эпидемиологических данных поможет разработать и внедрить наиболее эффективные стратегии для снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации от РМЖ.

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 канцер-регистра за 2012-2021 гг. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2023. 296 с.
Океанов АЕ, Моисеев ПИ, Левин ЛФ, Евмененко АА, Ипатий ТБ. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registry for 2012-2021. Minsk: National Library of Belarus; 2023. 296 p.
2. Волчек В.С., Шаршакова Т.М., Беляковский В.Н., Лось Д.М., Зайцева Л.П. Оценка реализации скрининговых программ по раннему выявлению рака молочной железы и рака шейки матки в Гомельской области. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(2):88-97.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-12>
Volchek VS, Sharshakova TM, Belyakovskiy VN, Los DM, Zaitseva LP. Evaluation of the implementation of screening programs for early detection of breast cancer and cervical cancer in the Gomel region. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(2):88-97.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-2-12>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.
DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
4. Смычек В.Б., Ильяхин П.А., Слипченко Э.Г., Титова Л.Н. Оценка способности к трудовой деятельности у пациентов, страдающих раком молочной железы с абсолютно неблагоприятным клинико-трудовым прогнозом. *Проблемы здоровья и экологии*. 2023;20(1):110-116.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-13>
Smychek VB, Ilyukhin PA, Slipchenko EG, Titova LN. Assessment of the ability to labor activity in patients suffering from breast cancer with absolutely unfavorable clinical and labor prognosis. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):110-116.
DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-13>
5. Лось Д.М., Волчек В.С. Оценка осведомленности женского населения Гомельской области о профилактике и ранней диагностике рака молочной железы. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2023;(2):106-110.
DOI: [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-2\(30\)-106-110](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-2(30)-106-110)
Los DM, Volchek VS. Assessment of awareness of the female population of the Gomel region about prevention and early diagnosis of breast cancer. *Medico-Biological Problems of Life Activity*. 2023;(2):106-110.
DOI: [https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-2\(30\)-106-110](https://doi.org/10.58708/2074-2088.2023-2(30)-106-110)

Информация об авторе / Information about the author

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

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

Лось Дмитрий Михайлович

e-mail: dimalos@list.ru

Dmitry M. Los'

e-mail: dimalos@list.ru

Поступила в редакцию / Received 19.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 24.07.2024

Принята к публикации / Revised 13.08.2024



Факторы риска и определение подверженности туберкулезу женщин репродуктивного возраста

С. В. Гопоняко

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить критерии риска развития туберкулеза (ТБ) органов дыхания, наиболее значимые для женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Изучены 260 случаев ТБ органов дыхания у женщин репродуктивного возраста (18–45 лет). Исследованы эпидемические, медико-социальные и дополнительные факторы риска. С использованием множественной логистической регрессии для факторов риска были получены коэффициенты, составлено уравнение логистической регрессии, определено пороговое значение суммы коэффициентов с использованием ROC-анализа, проведено тестирование в случайной выборке (47 и 35 женщин с ТБ и без ТБ соответственно).

Результаты. Дополнительно к эпидемическим и медико-социальным факторам риска развития ТБ наиболее значимыми для женщин репродуктивного возраста являются индекс массы тела менее 20, интергенетический интервал менее 2 лет, отягощенный по ТБ наследственный анамнез, а также наличие клинических или лабораторных признаков недостатка прогестерона. С использованием полученной модели логистической регрессии женщины с ТБ и без ТБ распознаны с чувствительностью 82,9 % и специфичностью 77,1 %.

Заключение. Оценка комплекса эпидемических, медико-социальных и дополнительных факторов риска позволит определять подверженность ТБ женщин репродуктивного возраста, формирование целевой группы будет способствовать ранней диагностике ТБ органов дыхания во время беременности и после деторождения.

Ключевые слова: туберкулез, женщины репродуктивного возраста

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гопоняко СВ. Факторы риска и определение подверженности туберкулезу женщин репродуктивного возраста. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):94–98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-13>

Risk factors and evaluation of vulnerability to tuberculosis in women of reproductive age

Svetlana V. Goponiako

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To evaluate risk criteria of respiratory tuberculosis (TB) in women of reproductive age.

Materials and methods. We studied 260 cases of respiratory TB in women of reproductive age (aged 18–45). Epidemic, medical, social, and additional risk factors were examined. Coefficients for risk factors and logistic regression formula were found using multinomial logistic regression. The threshold for coefficient total was determined by ROC-analysis. The model was tested on a random group (47 vs 35 women with and without TB respectively).

Results. Additional to epidemic, medical and social risk factors, the most significant criteria for women of reproductive age are body mass index lower than 20, inter-birth interval shorter than 2 years, TB in the family history, and progesterone insufficiency. Using the model of logistic regression, women with vs without TB were recognized with sensitivity 82,9% and specificity 77,1%.

Conclusion. The comprehensive evaluation of epidemic, medical, social, and additional risk factors will help to detect high vulnerability of women of reproductive age to TB. Creating of target groups will contribute to early diagnosis of TB during pregnancy and after the childbirth.

Keywords: tuberculosis, women of reproductive age

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Goponiako SV. Risk factors and evaluation of vulnerability to tuberculosis in women of reproductive age. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):94–98. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-13>

Введение

Всемирная организация здравоохранения отмечает: туберкулез у женщин образует скрытое социально-экономическое бремя, не отражаемое эпидемиологическими показателями. Туберкулез поражает женщин в годы наибольшей репродуктивной, социальной и экономической активности, это создает особенно ощутимое негативное влияние заболевания как на семьи, так и на государства и системы здравоохранения. Республика Беларусь входит в число стран Восточноевропейского региона с наибольшей заболеваемостью ТБ. В 2023 г. показатель составил 18,3 на 100 тыс. (в Гомельской области отмечается наибольшая заболеваемость среди регионов Республики Беларусь — 23,8 на 100 тыс.), женщины составляют около 30 % среди пациентов с впервые выявленным ТБ [1–4].

Сложность диагностики ТБ органов дыхания во время беременности обусловлена неспецифичностью клинических проявлений, возможным скрытым течением заболевания, маскировкой симптомов, изменениями в организме женщины, связанными с беременностью, а также ограниченным применением рентгеновских методов обследования. Это может приводить к отсроченной диагностике и недооценке распространенности ТБ у беременных женщин, так как заболевание выявляется уже после родов [5, 6].

В действующем клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)», утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 16.12.2022, № 118, перечислены эпидемические и медико-социальные факторы риска развития ТБ: тубконтакт; наличие заболеваний, способствующих возникновению ТБ; наличие социальных факторов: сведений о содержании под стражей, нахождении в учреждениях уголовно-исполнительной системы в прошлом; сведений о неудовлетворительных условиях проживания, уровне доходов, злоупотреблении алкоголем и наркотическими средствами.

Формирование группы материнского риска по ТБ органов дыхания при наблюдении беременности с учетом дополнительных критериев, значимых для женщин репродуктивного возраста, будет способствовать ранней диагностике заболевания во время беременности и после деторождения, улучшению индивидуального прогноза, уменьшению потенциального негативного влияния ТБ на течение беременности и на плод, а также соблюдению мер инфекционного контроля и снижению риска трансмиссии туберкулезной инфекции, в том числе в организациях здравоохранения.

Цель исследования

Изучить критерии риска развития ТБ органов дыхания, наиболее значимые для женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

С целью определения наиболее значимых факторов риска развития ТБ для формирования группы материнского риска при наблюдении во время беременности были изучены 260 случаев ТБ органов дыхания у женщин репродуктивного возраста (18–45 лет), проходивших лечение в учреждении «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» в 2016–2022 гг.

Дополнительно к эпидемическим и медико-социальным факторам риска, перечисленным в клиническом протоколе «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)», утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 16.12.2022, № 118, рассматривались следующие критерии: индекс массы тела менее 20, наличие отягощенного по ТБ наследственного анамнеза, факторы, связанные с беременностью (паритет беременности и родов; интергенетический интервал менее 2 лет; применение оральные контрацептивов; прерывание беременности в течение 6 месяцев, предшествовавших выявлению ТБ; наличие в анамнезе многоплодной беременности, недостаток прогестерона в сыворотке крови).

Для отбора дополнительных критериев, значимых для женщин репродуктивного возраста (переменных логистической регрессии), рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и критерий χ^2 при критическом уровне значимости $p < 0,05$. С использованием множественной логистической регрессии были получены коэффициенты для факторов риска эпидемического, медико-социального характера, а также дополнительных факторов риска, составлено уравнение логистической регрессии, определено пороговое значение суммы коэффициентов с использованием ROC-анализа.

Группа исследования для определения подверженности ТБ женщин с использованием полученных коэффициентов для факторов риска сформирована путем случайной выборки из числа женщин репродуктивного возраста с ТБ органов дыхания ($n = 47$) и здоровых женщин репродуктивного возраста, не болевших ТБ ранее ($n = 35$). Средний возраст женщин с ТБ в исследуемой выборке — 28,3 года, без ТБ — 28,8 года. Клиническая структура ТБ органов дыхания у пациенток, включенных в выборку: инфильтративный ТБ — 70,2 %, очаговый ТБ —

10,6 %, диссеминированный ТБ — 6,4 %, туберкулома — 10,6 %, ТБ внутригрудных лимфатических узлов — 2,1 % (сопоставима с клинической структурой в общей когорте).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Statistica», 8.0, программы MS Office Excel, языка программирования Python (библиотека sklearn.metrics).

Результаты и обсуждение

Наиболее значимыми для женщин репродуктивного возраста оказались следующие дополнительные факторы: индекс массы тела менее 20 (ОШ = 12,1, 95 % ДИ 3,3–45,1, $p < 0,001$), интергенетический интервал менее 2 лет (ОШ = 9,2, 95 % ДИ 1,1–75,6, $p = 0,039$), отягощенный по ТБ наследственный анамнез (ОШ = 5,7, 95 % ДИ 1,2–27,2, $p = 0,031$). У 68,1 % (52,9–80,9) женщин с ТБ легких в сыворотке крови имелся недостаток прогестерона (достоверно чаще, чем у здоровых женщин, $\chi^2 = 7,3$, $p = 0,007$).

С использованием найденных коэффициентов для эпидемических, медико-социальных и дополнительных факторов риска было получено следующее уравнение:

$$\Sigma = 1,0 \times (\text{ФР1}) + 1,9 \times (\text{ФР2}) + 1,4 \times (\text{ФР3}) + 0,8 \times (\text{ФР4}) + 0,3 \times (\text{ФР5}) + 0,1 \times (\text{ФР6}),$$

где ФР1–ФР6 — переменные, соответствующие факторам риска, принимающие значение 1 при их наличии, значение 0 — при отсутствии;

ФР1 — наличие контакта с пациентом, страдающим ТБ (независимо от давности и длительности);

ФР2 — наличие медицинских или социальных факторов риска;

ФР3 — индекс массы тела менее 20;

ФР4 — интергенетический интервал менее 2 лет;

ФР5 — наличие клинических или лабораторных признаков недостатка прогестерона;

ФР6 — отягощенный по ТБ наследственный анамнез.

Сумма коэффициентов, соответствующих индивидуальному комплексу факторов риска пациента (женщины репродуктивного возраста), равная пороговому значению или превышающая его, свидетельствует о высокой подверженности ТБ органов дыхания. Пороговое значение суммы коэффициентов составило 1,5, AUC = 0,91 (при превышении порогового значения необходимо включить женщину в группу материнского риска при наблюдении беременности), данные представлены на рисунке 1.

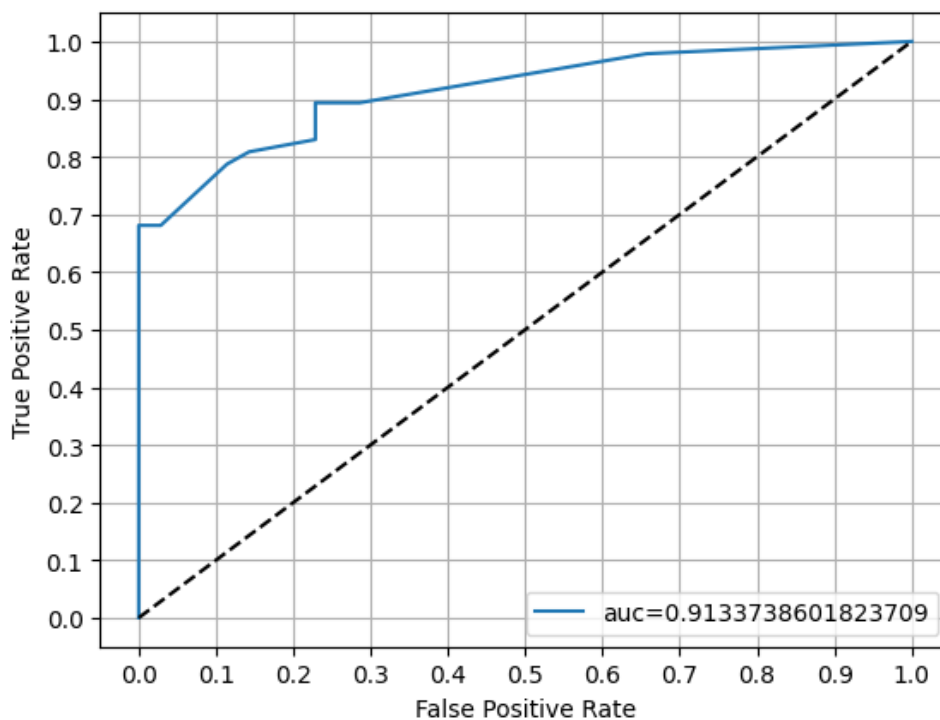


Рисунок 1. ROC-кривая, отображающая распознавание женщин репродуктивного возраста с ТБ органов дыхания на основе определения суммы коэффициентов, соответствующих факторам риска

Figure 1. ROC-curve showing recognition of women of reproductive age with TB of the respiratory organs based on determination of the sum of coefficients corresponding to risk factors

Чувствительность разработанного метода составила $Se = 82,9\%$ (82,9 % женщин с ТБ были распознаны как больные), специфичность — $Sr = 77,1\%$ (77,1 % женщин без ТБ были распознаны как здоровые).

Клинический пример 1. Пациентка 32 лет, установленный диагноз: «Инфильтративный ТБ легких, МБТ+». Тубконтакт отсутствует, страдает сахарным диабетом 1-го типа, индекс массы тела — 23,8, паритет беременностей — 2, паритет родов — 2, интергенетический интервал — более 2 лет, уровень прогестерона в сыворотке крови — 2,81 нмоль/л (норма — 7,5–80,0 нмоль/л), наследственный анамнез по ТБ не отягощен. Имеющиеся факторы риска: $ФР1 = 0$, $ФР2 = 1$, $ФР3 = 0$, $ФР4 = 0$, $ФР5 = 1$, $ФР6 = 0$.

$$\Sigma = 1,0 \times 0 + 1,9 \times 1 + 1,4 \times 0 + 0,8 \times 0 + 0,3 \times 1 + 0,1 \times 0.$$

$$\Sigma = 1,9 + 0,3 = 2,2.$$

Сумма коэффициентов более порогового значения ($2,2 > 1,5$), женщина должна быть отнесена к группе риска по ТБ органов дыхания (распознана верно).

Примечание. Учитывая, что наличие медицинских или социальных факторов риска соответствует коэффициент 1,9 (более порогового значения 1,5), это является достаточным признаком для включения в группу риска, что соответствует Клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 16.12.2022, № 118. Выявленный недостаток прогестерона является дополнительным критерием необходимости обследования на наличие ТБ органов дыхания.

Клинический пример 2. Пациентка 28 лет, установленный диагноз: «Инфильтративный ТБ легких, МБТ+». Заболевание выявлено после родов, во время беременности распознано не было. Тубконтакт отсутствует, медицинских и социальных факторов риска нет, индекс массы тела — 16,9, паритет беременностей — 2, паритет родов — 2, интергенетический интервал — менее 2 лет, акушерский анамнез не отягощен (клинических признаков возможного недостатка прогестерона нет), наследственный анамнез по ТБ не отягощен. Имеющиеся факторы риска: $ФР1 = 0$, $ФР2 = 0$, $ФР3 = 1$, $ФР4 = 1$, $ФР5 = 0$, $ФР6 = 0$.

$$\Sigma = 1,0 \times 0 + 1,9 \times 1 + 1,4 \times 1 + 0,8 \times 1 + 0,3 \times 0 + 0,1 \times 0.$$

$$\Sigma = 1,4 + 0,8 = 2,2.$$

Сумма коэффициентов более порогового значения ($2,2 > 1,5$), женщина должна быть отнесена к группе риска по ТБ органов дыхания (распознана верно).

Примечание. Применение метода позволило бы отнести данную пациентку, не имеющую медицинских и социальных факторов, в группу материнского риска по ТБ органов дыхания, осуществление целенаправленных диагностических мероприятий во время беременности способствовало бы ранней диагностике ТБ (заболевание данной пациентки было выявлено отсрочено, после родов).

Клинический пример 3. Исследуемая женщина контрольной группы, 27 лет. Тубконтакт отсутствует, медицинских и социальных факторов риска нет, индекс массы тела — 24,0, паритет беременностей — 2, паритет родов — 2, интергенетический интервал — менее 2 лет, акушерский анамнез не отягощен (клинических признаков возможного недостатка прогестерона нет), наследственный анамнез отягощен по ТБ (болел отец, в контакте не состояла). Имеющиеся факторы риска: $ФР1 = 0$, $ФР2 = 0$, $ФР3 = 0$, $ФР4 = 1$, $ФР5 = 0$, $ФР6 = 1$.

$$\Sigma = 1,0 \times 0 + 1,9 \times 0 + 1,4 \times 0 + 0,8 \times 1 + 0,3 \times 0 + 0,1 \times 1.$$

$$\Sigma = 0,8 + 0,1 = 0,9.$$

Сумма коэффициентов менее порогового значения ($0,9 < 1,5$), женщина не должна быть отнесена к группе риска по ТБ органов дыхания (распознана верно).

Заключение

Дополнительно к эпидемическим и медико-социальным факторам риска развития ТБ наиболее значимыми для женщин репродуктивного возраста являются индекс массы тела менее 20, интергенетический интервал менее 2 лет, отягощенный по ТБ наследственный анамнез, а также наличие клинических или лабораторных признаков недостатка прогестерона.

Оценка комплекса эпидемических, медико-социальных и дополнительных факторов риска позволит определять подверженность ТБ женщин репродуктивного возраста. Формирование целевой группы путем определения суммы соответствующих коэффициентов и сопоставления с пороговым значением будет способствовать ранней диагностике ТБ органов дыхания во время беременности и после деторождения.

Список литературы / References

1. Towards a people-centred model of tuberculosis care in Belarus [Electronic resource]. WHO. [date of access 2024 Jul 05]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345733/WHO-EURO-2018-3340-43099-60323-eng.pdf?sequence=3>
2. Гуревич ГЛ, Скрягина ЕМ, Глинская ТМ, Суркова ЛК, Климук ДА. Основные результаты реализации мероприятий по научному обеспечению подпрограммы «Туберкулез» государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» 2016–2020». Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2021;2(107):37–50.
Gurevich GL, Skryagina EM, Glinskaya TM, Surkova LK, Klimuk DA. The main results of the implementation of activities for scientific support of the “Tuberculosis” subprogram of the state program “People’s Health and Demographic Security of the Republic of Belarus” 2016–2020.” *Issues of organization and informatization of healthcare*. 2021;2(107):37–50.
3. Tuberculosis in women [Electronic resource]. WHO. [date of access 2024 Jul 5]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/tuberculosis-in-women-fact-sheet.pdf?sfvrsn=f5288fa7_9&download=true
4. Гопоняко СВ, Барабаш АА, Беловец ВП. Половозрастная характеристика пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания в Гомельской области. В: Актуальные проблемы респираторной медицины: сб. науч. работ Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием; 23 августа 2022, Гомель. Гомель: ГомГМУ; 2022:52–54. [дата обращения 2024 июль 05]. Режим доступа: <https://elib.gsmu.by/xmlui/handle/GomSMU/12821>
5. Скрягина ЕМ, Солонко ИИ. Клиническая характеристика и методы выявления туберкулеза у женщин. В: Современные аспекты здоровьесбережения: сб. материалов юбил. науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию мед.-проф. фак-та УО БГМУ; 23–24 мая 2019 г. Минск. Минск; 2019: 504–507. [дата обращения 2024 июль 05]. Режим доступа: <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/25968>
6. Bothamley GH, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa LR, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Oct 12;16(1):304. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12884-016-1096-4>

Информация об авторе / Information about the author

Гопоняко Светлана Владимировна, старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКИП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>
e-mail: svs.gsmu@gmail.com

Svetlana V. Goponiako, Senior Lecturer at the Phthisiopulmonology Department with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9965-7755>
e-mail: svs.gsmu@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гопоняко Светлана Владимировна
e-mail: svs.gsmu@gmail.com

Svetlana V. Goponiako
e-mail: svs.gsmu@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 07.07.2024
Поступила после рецензирования / Accepted 22.07.2024
Принята к публикации / Revised 13.08.2024

УДК [616.136.7+616.142.2]-091-007-053.1-052-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-14>

Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с врожденной аномалией почечных сосудов

А. Н. Ковальчук¹, Э. Н. Платошкин¹, С. А. Шут¹, Н. В. Николаева¹,
А. С. Князюк¹, Р. В. Славников², Э. Ю. Мельников²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский областной клинический онкологический диспансер, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье описан клинический случай наследственной аномалии почечных сосудов с развитием пиелоектазии. Данная патология является фактором риска развития вторичной артериальной гипертензии и требует как динамического наблюдения, так и принятия решения о выборе метода лечения. Учитывая психосоматический фон, принято решение о проведении данному пациенту курса холистического массажа (метод телесно-ориентированной психотерапии) с целью уменьшения влияния симпатикотонии на общее состояние пациента. В плане контроля — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, оценка функции и ультразвуковое исследование почек (размеры лоханки). Знание индивидуальных особенностей пациента, выявленных с привлечением специалистов соответствующих компетенций, и коррекция лечения с учетом уровня тревожности могут положительно повлиять на качество жизни пациента с сопутствующей патологией и длительность состояния компенсации.

Ключевые слова: пиелоектазия, аномалия сосудов, симпатикотония, телесно-ориентированная психотерапия

Вклад авторов. Платошкин Э.Н.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, общее редактирование, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Ковальчук А.Н.: обзор публикаций по теме статьи, описание клинического случая, подготовка текста статьи; Шут С.А.: клиническое наблюдение за пациентом, анализ данных статьи, редактирование статьи, проверка критически важного содержания; Николаева Н.В., Князюк А.С., Славников Р.В., Мельников Э.Ю.: клиническое наблюдение за пациентом, проведение диагностических обследований и консультаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Ковальчук АН, Платошкин ЭН, Шут СА, Николаева НВ, Князюк АС, Славников РВ, Мельников ЭЮ. Мультидисциплинарный подход к лечению пациента с врожденной аномалией почечных сосудов. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):99–105. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-14>

A multidisciplinary approach to the treatment of a patient with congenital renal vascular pathology

Anna N. Kavalchuk¹, Eric N. Platoshkin¹, Sviatlana A. Shut¹,
Natalia V. Nikalaeva¹, Andrej S. Kniaziuk¹, Raman V. Slaunikau², Emil Yu. Melnikau²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

Abstract

The article describes a clinical case of hereditary anomaly of the renal vessels with the development of pyeloectasis. This pathology is a risk factor for the development of secondary arterial hypertension and requires both dynamic monitoring and decision-making on the choice of treatment method. Taking into account the psychosomatic background, it was decided to give this patient a course of holistic massage (a method of body-oriented therapy) in order to reduce the influence of sympathicotonia on the general condition of the patient. In terms of control – Holter ECG monitoring, assessment of function and ultrasound of the kidneys (size of the renal pelvis). Knowledge of the individual characteristics of the patient with the involvement of specialists of relevant competencies and correction of treatment taking into account the level of anxiety can affect the quality of life of the patient with concomitant pathology and the duration of the state of compensation.

Keywords: pyeloectasis, vascular anomaly, sympathicotonia, body-oriented psychotherapy

© А. Н. Ковальчук, Э. Н. Платошкин, С. А. Шут, Н. В. Николаева, А. С. Князюк, Р. В. Славников, Э. Ю. Мельников, 2024

Author contributions. Platoshkin E.N.: research concept and design, review of publications on the topic of the article, collection of material, general editing, verification of critical content, approval of the manuscript for publication; Kavalchuk A.N.: review of publications on the topic of the article, description of the clinical case, preparation of the text of the article; Shut S.A.: clinical observation of the patient, analysis of article data, editing of the article, verification of critical content; Nikalaeva N.V., Kniaziuk A.S., Slaunikau R.V., Melnikau E.Yu.: clinical observation of the patient, performing diagnostic examinations and consultations.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Kavalchuk AN, Platoshkin EN, Shut SA, Nikalaeva NV, Kniaziuk AS, Slaunikau RV, Melnikau EYu. A multidisciplinary approach to the treatment of a patient with congenital renal vascular pathology. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):99–105. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-14>

Введение

Разнообразие вариантов анатомии почечных сосудов представляет интерес из-за возможной ассоциации с вазоренальной гипертензией и хронической болезнью почек (ХБП). Однако в большинстве случаев данные аномалии оказываются случайной диагностической находкой. Почечные сосуды имеют широкий диапазон вариабельности не только по топографии, способу ветвления, но и по пространственному взаимоотношению с рядом расположенными структурными экстраорганными элементами [1–3].

На сегодняшний день не сформировано единого мнения относительно классификации аномалий почечных артерий, вариантов отхождения и деления, количества ветвей в связи с тем, что основная масса исследовательских работ базировалась на анализе аутопсийного материала — фиксированного и нефиксированного. Такие данные не всегда можно использовать для оценки нормы и патологии у конкретных пациентов [4]. Совершенствование методов медицинской визуализации позволяет получать более точное пространственное представление о прижизненной анатомии сосудов, что обеспечивает персонализированный подход к выявлению факторов риска заболеваний, ранних признаков начинающегося патологического состояния, к лечению и прогнозированию осложнений.

В доступных литературных источниках есть данные о высоком проценте выявления вазоренальной гипертензии у лиц с множественными почечными артериями и повышенной вероятности развития посттрансплантационных осложнений у лиц с наличием хотя бы одной добавочной артерии к верхнему или нижним полюсам почки, обусловленными большей подверженностью таких артерий стенозирующим процессам [5, 6]. Исследования же вариантности анатомии почечных вен редки, несмотря на возрастающий интерес, обусловленный частотой хирургических урологических и трансплантационных вмешательств.

Случай из клинической практики

Пациент Э., 33 года, проходил обследование в урологическом отделении учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» в 2016 г. по поводу впервые выявленной пиелозктазии слева. В стационаре было выполнено необходимое обследование, в том числе экскреторная урограмма, которая не выявила замедления пассажа мочи.

В начале 2022 г. на фоне эмоционального стресса пациент отметил первый эпизод повышения артериального давления до 180/110 мм рт. ст., сопровождавшийся выраженными вегетативными симптомами: сердцебиением, давящими ощущениями в области сердца, потливостью, чувством страха, эмоциональной нестабильностью. Приступ был купирован пероральным приемом 50 мг каптоприла.

На фоне стрессовых ситуаций (начало военных действий, природные катаклизмы и другие внешние события, а также личные, индивидуально оцениваемые как значительные) кризы возобновлялись с той же симптоматикой, к которой добавилось выраженное головокружение. Пациент был проконсультирован врачом-кардиологом, врачом-терапевтом, врачом-психотерапевтом, после чего начал постоянный прием биспролола в дозе 5 мг, а затем и тофизопама в дозе 50 мг. От последнего лекарственного средства отказался ввиду усилившегося головокружения, биспролол принимал ситуативно — при появлении чувства сердцебиения, тахикардии, давящих ощущений в области сердца.

Из наследственного анамнеза известно, что у сестры матери и двоюродной сестры также выявлена пиелозктазия. Наследственной предрасположенности к другим заболеваниям не выявлено. Аллергологический анамнез неотягощен. Вредных привычек не было. Туберкулез, вирусные гепатиты, венерические заболевания отрицал.

При проведении объективного осмотра не было выявлено каких-либо отклонений от нормы с учетом возраста и пола, однако обратили на себя внимание сухость кожи и видимых сли-

зистых, меняющаяся скорость речи, фиксация на неприятных ощущениях, повторение жалоб, повторяющиеся вопросы о состоянии почек, двигательное возбуждение, эмоциональная ригидность, склонность к негативной оценке состояния своего здоровья, тревожное ожидание повторения приступа и ситуаций, способных его спровоцировать.

По данным лабораторных исследований (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, определение концентрации гормонов щитовидной железы), выполненных в октябре 2023 г., патологических изменений не выявлено. Проведены инструментальные обследования: УЗИ сердца, щитовидной железы, органов брюшной полости и почек, холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) почек.

Заключение эхокардиографии (ЭхоКГ): систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), правого желудочка (ПЖ) сохранена. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Область перикарда без особенностей. Полости сердца не расширены. Клапанный аппарат не изменен. Малая аномалия развития сердца (МАРС): аномально расположенная хорда левого желудочка (АРХЛЖ) (от средней трети до верхней трети межжелудочковой перегородки к боковой стенке ЛЖ диагональные, не меняющие геометрию). Давление в легочной артерии (ЛА) в норме. Регургитация на митральном клапане (МК) 1-й ст.

(незначительная), на трикуспидальном клапане (ТК) — 1-й ст. (незначительная), на клапане ЛА — 1-й ст. (незначительная).

Заключение УЗИ брахиоцефальных артерий: асимметрия позвоночных артерий.

Заключение УЗИ щитовидной железы: без эхопатологии.

Заключение УЗИ шейных лимфоузлов: в верхней трети шеи справа лимфоузел воспалительного характера, до 20×7 мм, остальные группы лимфоузлов не изменены.

По данным ХМ ЭКГ не выявлено нарушений ритма, поздних потенциалов желудочков и предсердий, а также диагностически значимой и достоверной динамики сегмента ST, однако выявлено увеличение активности и влияния на сердечный ритм симпатического отдела вегетативной нервной системы.

По данным МСКТ выявлены киста селезенки, левосторонняя пиелозктазия и вариативная сосудистая анатомия почек: справа 3 почечные артерии, 2 почечные вены, одна из которых (верхнего сегмента) проходит между артериями; слева 2 почечные артерии, 1 почечная вена, последняя явно компремирована в воротах «винтообразно обнимающей» ее веткой артерии, питающей нижний сегмент, эта же ветка артерии тесно прилежит к лоханке и, вероятно, несколько ее компремирует. Компримирован левый мочеточник слева на уровне нижнего полюса левой почки гонадной вены.

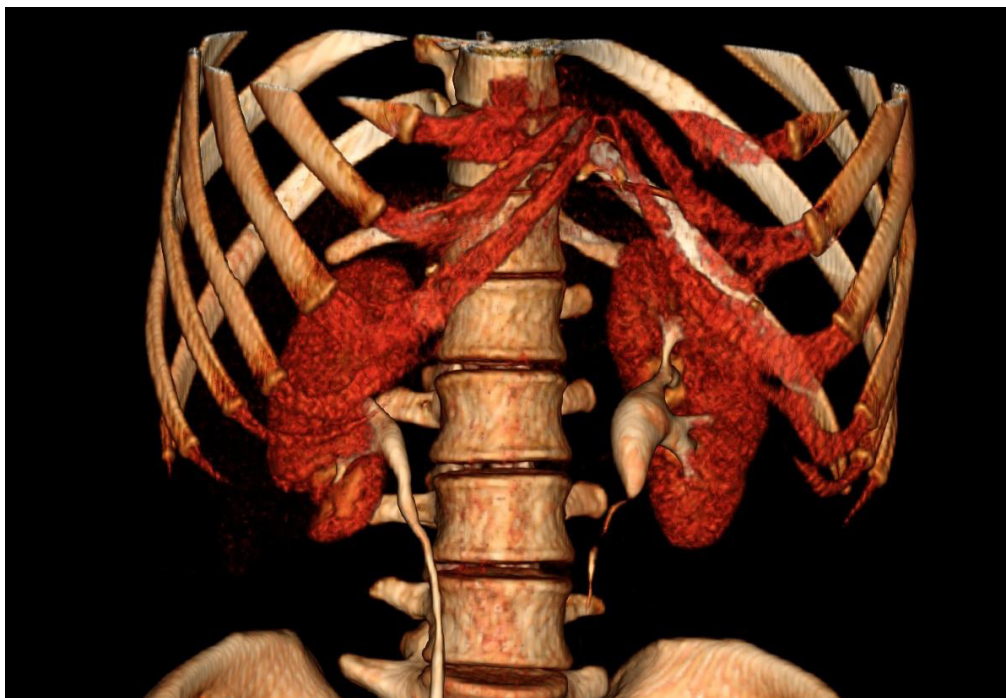


Рисунок 1. Левосторонняя пиелозктазия. Компрессия верхней трети левого мочеточника
Figure 1. Left sided pyelectasis. Compression of the upper third of the left ureter



Рисунок 2. Вариативная сосудистая анатомия левой почки: ветвь артерии, компрессирующая почечную вену
Figure 2. Variable vascular anatomy of the left kidney: branch of artery compressing the renal vein

С целью уточнения тактики ведения пациента он был повторно проконсультирован урологом учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2». Рекомендован ультразвуковой контроль через год. В случае нарастания пиелозктазии после наблюдения рекомендована операция: антевазальная пластика.

Также было проведено тестирование пациента по шкале тревоги Спилберга (STAI, State-Trait Anxiety Inventory) в адаптации Л. Ю. Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности [7]. По результатам тестирования уровень личностной и реактивной тревожности находятся в диапазоне «высокий» (59 и 56 баллов соответственно), что является фактором риска развития аффективных расстройств, имеющих кроме изменения психологического статуса также симптомы вегетативных нарушений.

Здесь следует отметить, что определенный уровень тревожности является естественной особенностью каждого человека, поскольку оптимальный ее уровень определяет способы реагирования на разнообразные ситуации и оценку их потенциальной угрозы не только для жизни, но и компетенций. Под личностной тревожностью понимается устойчивая индивидуальная характеристика, отражающая предрасположенность субъекта к тревоге и предполагающая наличие у него тенденции воспринимать достаточно широкий диапазон ситуаций как угрожающих, отвечая на каждую из них определенной реакцией. Лич-

ности, относимые к категории высокотревожных, склонны воспринимать угрозу своей самооценке и жизнедеятельности в обширном диапазоне ситуаций и реагировать весьма выраженным состоянием тревожности. Показатели личностной тревожности выше у лиц с высокой активностью симпатической нервной системы [8–10]. Так как вариабельность кардиоинтервалов имеет преимущественно нейрогенную природу, т. е. определяется влияниями со стороны различных уровней центральной нервной системы (ЦНС) на сегментарный аппарат вегетативной нервной системы, это позволяет использовать ее в качестве характеристики регуляторных систем организма [11, 12].

На основании результатов исследования [12] можно утверждать, что гиперактивность симпатической нервной системы является важным патогенетическим фактором в развитии метаболического синдрома и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза, артериальной гипертензии, нарушения гомеостаза глюкозы/инсулина, протромботического/провоспалительного состояния, эндотелиальной дисфункции.

Результаты обследования пациента не позволяют связать имеющуюся эпизодическую симптоматику с сосудистой почечной аномалией и пиелозктазией левой почки, хотя данные структурные изменения являются факторами риска развития вторичной артериальной гипертензии и ХБП. Однако результаты оценки вариабельно-

сти сердечного ритма, четкая взаимосвязь повышения давления, головокружения, потливости, эмоциональной лабильности и чувство страха с эмоциональными стрессорами, высокий уровень личностной и реактивной тревожности дают возможность рассматривать данные эпизоды как проявления выраженной интенсивной кратковременной тревоги, спровоцированной значимыми для пациента событиями и переживаниями. Так как патогенетическим механизмом данного состояния является быстрая активация симпатического звена автономной нервной системы через управляющие структуры ЦНС, в частности лимбическую систему, можно предположить, что уменьшение уровня личностной тревожности может стать важным терапевтическим фактором, не только улучшающим качество жизни пациента, но и влияющим на скорость и степень реализации фактора риска развития вазоренальной гипертензии.

Концепция поливагальной теории, подразумевающая способность автономной вегетативной нервной системы влиять на эмоциональное состояние и выбор типа стрессовых реакций, позволяет использовать влияние на эмоциональное состояние для изменения тонуса блуждающего нерва и управляющих структур головного мозга по принципам прямой и обратной связи [13, 14]. Исключение же личностных особенностей стрессового реагирования уменьшает вероятную скорость реализации факторов риска в патологическое состояние.

Такой метод телесно-ориентированной психотерапии, как холистический пульсационный массаж, позволяет использовать этот механизм для обеспечения расслабляющего воздействия на всю мышечную систему и измененное состояние сознания (мягкий кинестетический транс) [15]. Данный метод показан к применению при тревожных и аффективных расстройствах, соматоформных дисфункциях, к противопоказаниям относятся острые инфекционные заболевания, постоперационный период в течение трех месяцев, кровотечения, тромбозы, злокачественные новообразования [16].

Учитывая психосоматический фон, планируется проведение данному пациенту курса холистического массажа из 10 сеансов с интер-

валом в 3 дня между сеансами с последующим контролем variability сердечного ритма (ХМ ЭКГ), размера лоханки (УЗИ почек) и уровня личностной и реактивной тревожности (опросник Спилберга в адаптации Л. Ю. Ханина) для оценки эффективности используемого метода в коррекции симпатикотонии, почечной функции и индивидуального отношения к собственному самочувствию.

Внимание врача-терапевта и врача-уролога направлено на стабильную на данный момент аномалию почечных сосудов и артериальную гипертензию, однако клиническая картина обусловлена в большей степени тревожной фиксацией пациента на имеющихся анатомических индивидуальных особенностях и внешних средовых факторах. Для достаточной его информированности о состоянии своего здоровья, возможных особенностях дальнейшего изменения состояния необходим мультидисциплинарный подход с привлечением не только врача-терапевта / врача общей практики, врача-кардиолога, врача-уролога, но и врача-психотерапевта, а также психолога, так как оценка взаимовлияния всего комплекса проблем пациента и учет этого в лечебных мероприятиях обеспечивает сохранение приверженности к лечению и качества жизни в долгосрочной перспективе.

Заключение

В приведенном клиническом случае ухудшение самочувствия пациента связано в большей степени с личностными особенностями и отношением его к выявленным структурным изменениям, нежели с самой аномалией почечных сосудов. Таким образом, сочетанная патология и сочетанные факторы риска, особенно врожденного характера, требуют комплексного подхода к ведению таких пациентов. Знание индивидуальных особенностей пациента, выявленных с привлечением специалистов соответствующих компетенций (врач общей практики, врач-уролог, врач-психотерапевт), может обеспечить длительное компенсированное состояние организма. Коррекция лечения с учетом уровня тревожности позволяет также эффективно влиять на качество жизни пациента с сопутствующей патологией.

Список литературы / References

1. Каплунова О.А. Вариантная анатомия почечных артерий и вен. *Медицинский вестник Юга России*. 2012;(3):33-37:33-37. [дата обращения 2024 апрель 3]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/variantnaya-anatomiya-pochechnyh-arteriy-i-ven>
Kaplunova OA. Alternative Anatomy of Renal Arteries and Veins. *Medical Herald of the South of Russia*. 2012;(3):33-37. (In Russ.) [date of access 2024 April 03]. Available from: <https://>

cyberleninka.ru/article/n/variantnaya-anatomiya-pochechnyh-arteriy-i-ven (In Russ.).

2. Парфенович М.Б. Вариантная анатомия почечных артерий. *Проблемы здоровья и экологии*. 2012;(4):23-27. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2012-9-4-4>

Parfenovich MB. Variant anatomy of renal artery. *Health and Ecology Issues*. 2012;(4):23-27. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2012-9-4-4>

3. Kafarov ES, Miltykh I, Dmitriev AV, Zenin OK. Anatomical variability of kidney arterial vasculature based on zonal and segmental topography. *Heliyon*. 2023 Apr 11;9(4):e15315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15315>
4. Колсанов А.В., Назарян А.К., Воронин А.С., Гелашвили О.А. Изучение вариантной анатомии почечных артерий с помощью КТ-ангиографии. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(1):43-48. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-43-48>
- Kolsanov AV, Nazaryan AK, Voronin AS, Gelashvili OA. Variant anatomy of the renal arteries: a computed tomography angiography study. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(1):43-48. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-1-43-48>
5. Кузьменкова Л.Л., Калачик О.В., Трушель Н.А. Вариантная анатомия почечных артерий взрослого человека и их связь с развитием посттрансплантационных осложнений. *Военная медицина*. 2018;1(46):25-27. [дата обращения 2024 апрель 03]. Режим доступа: <https://www.bsmu.by/zhurnaly/zhurnal-voennaya-meditsina/2018-1/>
- Kuzmenkova LL, Kalachik OV, Trushel NA. Variant anatomy of renal arteries of an adult person and their relationship with the development of posttransplantation complications. *Военная медицина*. 2018;1(46):25-27. [date of access 2024 April 03]. Available from: <https://www.bsmu.by/zhurnaly/zhurnal-voennaya-meditsina/2018-1/> (In Russ.).
6. Funes Hernandez M, Bhalla V, Isom RT. Hypothesis: Accessory renal arteries may be an overlooked cause of renin-dependent hypertension. *J Hum Hypertens*. 2022 May;36(5):493-497. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41371-021-00632-2>
7. Соловьева С.Л., Меркурьева А.А., Ковалева М.В. Результаты исследования психометрических свойств русскоязычной версии методики спилбергера (STAXI). *Сибирский психологический журнал*. 2000;(13):90-93. [дата обращения 2024 апрель 04]. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26288539_20655038.pdf
- Solovjova SL, Merkurjeva AA, Kovaliova MV. The researching results of the psychometric properties of the russian version spilberger's methodic (staxi). *Siberian Journal of Psychology*. 2000;(13):90-93. [date of access 2024 April 03]. Available from: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26288539_20655038.pdf
8. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Вехов А.В., Милованова Г.Б. Корреляции между показателями тревожности и вариабельности сердечного ритма у мужчин и женщин при аффективных расстройствах. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2019;69(6):700-710. DOI: <https://doi.org/10.1134/S004446771906008X>
- Lebedeva NN, Karimova ED, Karpichev VV, Maltsev VY. The mirror system of the brain on observation, performance, and imagination of motor tasks – neurophysiological reflection of the perception of another person's consciousness. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2019;69(6):700-710. DOI: <https://doi.org/10.1134/S004446771906008X>
9. Van der Ploeg E., Kleber R. Acute and chronic job stressors among ambulance personnel: predictors of health symptoms. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003;60 (Suppl1):140-146. DOI: https://doi.org/10.1136/oem.60.suppl_1.i40
10. Вагин Ю.Е., Деунезева С.М., Хлытина А.А. Вегетативный индекс Кердо: роль исходных параметров, области и ограничения применения. *Физиология человека*. 2021;47 (1): 31-42. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0131164620060120>
- Vaguine YE, Deunezhewa SM, Khlytina AA. KéRDő autonomic index: role of initial parameters, areas, and limitations of the use. *Human Physiology*. 2021;47(1):23-32. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0131164620060120>
11. Baeovsky RM, Chernikova AG. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods. *Cardiometry*. 2017;(10):66-76. DOI: <https://doi.org/10.12710/cardiometry.2017.10.6676>
12. Дорофеева Г.Б., Дорофеев В.И., Трофимова Ю.В. Роль гиперактивности симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и возможности фармакологической коррекции. Системные гипертензии. 2012;(1):18-23. [дата обращения 2024 апрель 05]. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-giperaktivnosti-simpaticheskoy-nervnoy-sistemy-v-razviti-i-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-vozmozhnosti-farmakologicheskoy>
- Dorofeyeva GB, Dorofeyev VI, Trofimova YuV. The role of sympathetic nervous system hyperactivity in the development of cardiovascular diseases and the possibilities of pharmacological correction. *Systemic Hypertension*. 2012;(1):18-23. [date of access 2024 April 04]. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-giperaktivnosti-simpaticheskoy-nervnoy-sistemy-v-razviti-i-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy-i-vozmozhnosti-farmakologicheskoy>
13. Stephen W. Porges The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*. 2001;(42):123-146. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00156-2)
14. Porges SW. The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2009;76 (4 suppl 2):86-S90. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
15. Леви Т.С. Телесно-ориентированная психотерапия: специфика, возможности, механизмы воздействия. *Научные труды Московского гуманитарного университета*. 2019;(3):15-22. DOI: <https://doi.org/10.17805/trudy.2019.3.2>
- Levi TS. Body-oriented psychotherapy: specifics, possibilities, mechanisms of influence. *Nauchnye trudy moskovskogo gumanitarnogo universiteta*. 2019;(3):15-22. DOI: <https://doi.org/10.17805/trudy.2019.3.2>
16. Browning Tovi. The Power of Softness. Holistic Pulsing. *Tovi Browning, Smashwords Edition*;2019. [date of access 2024 April 04]. Available from: https://www.bol.com/nl/nl/p/the-power-of-softness/9200000117611743?c2a=borrow-ebook&bltgh=q3Uyvp2xD0uPwB6gZN1G9Q.2_23_24.25.FeatureOptionButton#productTitle

Информация об авторах / Information about the authors

Ковальчук Анна Николаевна, старший преподаватель кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>

e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Платошкин Эрик Николаевич, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

e-mail: platoshkin@list.ru

Anna N. Kavalchuk, Senior Lecturer at the Department of Internal Medicine №2 with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-5217>

e-mail: annanik.kovalchuk@yandex.by

Eric N. Platoshkin, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2 with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-835X>

e-mail: platoshkin@list.ru

Шут Светлана Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

e-mail: shootsa@mail.ru

Николаева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4173>

e-mail: nikolaeva.n.v@mail.ru

Князюк Андрей Степанович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой урологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-7266>

e-mail: urology@gsmu.by

Славников Роман Викторович, врач-рентгенолог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9684-6259>

e-mail: sroman_79@iubox.ru

Мельников Эмиль Юрьевич, врач-рентгенолог, У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9787-2333>

e-mail: navt_1@mail.ru

Sviatlana A. Shut, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine №2 with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0626-9142>

e-mail: shootsa@mail.ru

Natalia V. Nikolaeva, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine №2 with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5579-4173>

e-mail: nikolaeva.n.v@mail.ru

Andrej S. Kniaziuk, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Urology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3096-7266>

e-mail: urology@gsmu.by

Raman V. Slaunikau, Radiologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9684-6259>

e-mail: sroman_79@iubox.ru

Emil Yu. Melnikau, Radiologist, Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9787-2333>

e-mail: navt_1@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Платошкин Эрик Николаевич

e-mail: platoshkin@list.ru

Eric N. Platoshkin

e-mail: platoshkin@list.ru

Поступила в редакцию / Received 08.04.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 01.07.2024

Принята к публикации / Revised 13.08.2024

УДК 616.8-009.7-002.1-031.2-07

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-15>

Особенности ранних изменений поздних ответов при радикулопатии L₅

В. И. Ходулев¹, О. В. Кобылко²

¹Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, г. Минск, Беларусь

²Гомельская областная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Представлен клинический случай радикулопатии L₅ с началом болевого синдрома в нижней части ноги (ниже колена) с дальнейшим присоединением боли внизу спины через один месяц. В неврологическом статусе отмечалась гипестезия и снижение мышечной силы в длинном разгибателе большого пальца левой стопы. Проведено последовательное трехкратное электронейромиографическое исследование. При тестировании большеберцового нерва с мышцы, отводящей большой палец стопы, была выявлена А-волна, которая регистрировалась после F-волны, тогда как через два месяца от начала заболевания А-волна исчезла, но объединенная длительность F-волны была увеличена. Таким образом, анализ электронейромиографических данных в виде наличия А-волны с ее локализацией после F-волны и увеличение объединенной длительности всего комплекса F-волн при исследовании большеберцового нерва в сочетании с клиническими и нейровизуализационными данными имеет важное значение для диагностики радикулопатии L₅.

Ключевые слова: радикулопатия, электронейромиография, поздние ответы, боль в нижней части ноги

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: Ходулев ВИ, Кобылко ОВ. Особенности ранних изменений поздних ответов при радикулопатии L₅. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):106–113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-15>

Features of early changes in late response in L₅ radiculopathy

Vasily I. Khodulev¹, Aleh V. Kabyłka²

¹Republican Research and Practical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

²Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

Abstract

A clinical case of L₅ radiculopathy with the onset of pain in the lower leg with subsequent addition of pain in the lower back after one month is presented. In the neurological status, hypoaesthesia and decreased muscle strength in the extensor hallucis longus of the left foot were noted. A serial three-fold electroneuromyographic study was performed. When testing the tibial nerve from the abductor hallucis, an A-wave was detected, which was recorded after the F-wave, whereas two months after the onset of the disease, the A-wave disappeared, but the combined duration of the F-wave was increased. Thus, the analysis of electroneuromyographic data in the form of the presence of the A-wave with its localization after the F-wave and an increase in the combined duration of the entire F-wave complex during the study of the tibial nerve in combination with clinical and neuroimaging data is important for the diagnosis of L₅ radiculopathy.

Keywords: isolated lumbosacral radiculopathy L₅, electroneuromyography, A-wave, F-wave, lower leg pain

Author contributions. All authors made significant contributions 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 study was conducted without sponsorship.

For citation: Khodulev VI, Kabyłka AV. Features of early changes in late response in L₅ radiculopathy. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):106–113. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-15>

Введение

Болевой синдром в нижних конечностях, возникающий как в сочетании с болями в пояснично-крестцовой области, так и без них представляет собой значимую проблему в области клинической неврологии. Болевой синдром может быть следствием патологических процессов непосредственно в тканях, на уровне которых ощущается боль (локальная ноцицептивная боль) или вследствие повреждения костно-мышечных структур, расположенных на некотором расстоянии от источника боли (отраженная ноцицептивная боль), а также вследствие повреждения невралгических структур на различных уровнях (проекционная невропатическая / корешковая боль). Основной трудностью в исследовании патофизиологии боли, локализованной в пояснично-крестцовой области и/или в нижних конечностях, является невозможность в большинстве случаев точно установить источник болевой импульсации. Это связано с высокой сложностью анатомического строения позвоночника, включающего в себя костную, мышечную и нервную системы, а также функциональных процессов, происходящих в этих структурах. Дополнительной проблемой является отсутствие надежной корреляции между клиническими проявлениями и изменениями, обнаруживаемыми при нейровизуализации позвоночника [1, 2].

В связи с этим исследования нервной проводимости во взаимосвязи с клиническими данными имеют уникальные возможности для оценки функциональной и структурной целостности периферической нервной системы. Электронейромиография (ЭНМГ) считается золотым стандартом при диагностике поражения периферической нервной системы. Одной из методик тестирования проксимального двигательного сегмента является исследование F-волны. Она представляет собой отраженный импульс от мотонейронов, возникающий при супрамаксимальной стимуляции периферического нерва в дистальном сегменте. Наиболее часто используемым параметром F-волны является минимальная латентность на стороне поражения. Другими параметрами являются средняя и максимальная латентность, дисперсия, длительность F-волны [3].

При невралгической патологии при исследовании F-волн может регистрироваться A-волна, которая также представляет собой поздний мышечный ответ, характеризующийся в отличие от F-волны постоянной латентностью и формой в серии записей. В настоящее время нет четких данных по интерпретации A-волны, хотя A-волна была обнаружена при различных нейрогенных расстройствах и предлагается в качестве маркера патологии нерва [4]. Таким образом, болевой

синдром в нижних конечностях, возникающий в сочетании с болями в пояснично-крестцовой области или без них, как с позиций клинической неврологии, так и нейрофизиологии требует детального изучения.

Целью данного исследования было установить диагностическую ценность изучения поздних ответов, зарегистрированных во время стандартного исследования F-волны при серийных ее записях у пациентки с радикулопатией L₅ с преимущественно болевым синдромом в нижних конечностях.

Случай из клинической практики

Пациентка 20 лет, предъявляла жалобы на чувство ползания мурашек и онемение в области передненаружной поверхности левой голени, которые появились один месяц назад. Пациентка связывала эти симптомы с длительным плаванием в море. Через три недели эти ощущения появились в правой голени, тогда они возникали после длительного сидения, а в настоящее время и в положении лежа на спине.

При неврологическом обследовании выявлено снижение болевой чувствительности в области передненаружной поверхности голени и легкая слабость длинного разгибателя большого пальца левой стопы (4,0 балла). Коленные, ахилловы, подошвенные рефлексы были средней живости, симметричны. Симптомы натяжения были отрицательными. Согласно опроснику DN4 болевой синдром составил 4,0 балла. С целью исключения демиелинизирующего заболевания центральной нервной системы выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и грудного отдела позвоночника: данных об объемном процессе, демиелинизирующем заболевании не выявлено. Далее с диагнозом «Подострая воспалительная демиелинизирующая сенсорная полиневропатия» пациентка была направлена на ЭНМГ-исследование, которое показало отсутствие повреждения нервов нижних конечностей.

Электронейромиография была выполнена в динамике на 30-й, 37-й и 43-й день от начала заболевания. При исследовании левого и правого малоберцового нервов скорость проведения была 52 м/с, а при тестировании большеберцовых нервов — 46 и 53 м/с соответственно. Амплитуда M-ответа, рассчитанная от пика до пика, незначительно варьировала между исследованиями и представлена максимальными значениями. При исследовании левого и правого малоберцового нервов она составила 8,0 и 11,6 мВ, а при исследовании большеберцовых нервов — 30,0 и 39,2 мВ соответственно. Скорость проведения по икроножным нервам была 56 и 52 м/с, амплитуда

потенциала действия чувствительного нерва — 35 и 38 мкс. Исследование Н-рефлекса не выявило каких-либо отклонений от нормы.

При исследовании серии из 16 последовательных стимуляций малоберцового и большеберцового нервов на уровне лодыжки минимальная латентность F-волн была в пределах нормальных значений. Однако при исследовании левого большеберцового нерва при стимуляции дистальной точки (уровень лодыжки) с мышцы, отводящей большой палец стопы, на конечной фазе F-волны зарегистрирован повторяемый по форме потенциал с частотой регистрации 25 %, одинаковой латентностью — 61,3 мс, амплитудой — 0,2 мВ и длительностью — 4,1 мс. По своим характеристикам этот нейрофизиологический потенциал был расценен как А-волна (рисунок 1А).

Время его возникновения составило 15,7 мс от начала F-волны. Кроме того, в двух случаях (12,5 %) зарегистрирована вторая А-волна с латентным периодом 63,9 мс, длительностью — 5,1 мс и амплитудой — 0,1 мВ, а время его возникновения было 18,3 мс от начала F-волны. Объединенная длительность всего комплекса F-волн, включающего и А-волну, была увеличена до 22,5 мс (норма — $16,4 \pm 2,2$ мс). Объединенную длительность комплекса F-волн определяли как разницу между минимальной латентностью возникновения F-волны и максимальной латентностью ее окончания (возвращением к изолинии) среди всей серии F-волн. Справа также зарегистрирована А-волна низкой амплитуды — 0,04 мВ, латентностью — 62,0 мс и представленностью — 18,8 %. Объединенная длительность всех F-волн составила 20 мс (рисунок 1Б).

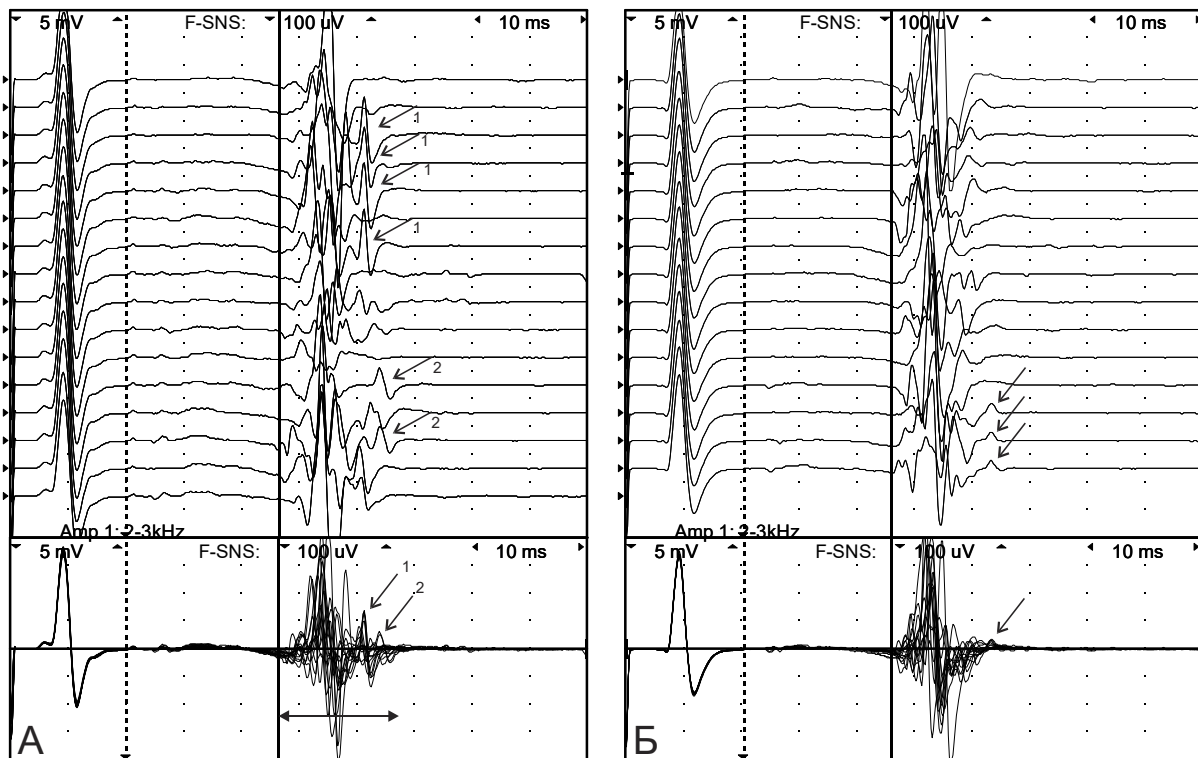


Рисунок 1. F-волны, записанные с мышцы, отводящей большой палец стопы, при дистальной стимуляции левого (А) и правого (Б) большеберцового нерва в растровом (верхний рисунок) и наложенном (нижний рисунок) режимах на 30-й день заболевания. Стрелка 1 показывает первую А-волну, стрелка 2 — вторую А-волну.

Горизонтальная двусторонняя стрелка показывает объединенную длительность всего комплекса F-волн (upper figure) and superimposed (lower figure) modes on day 30 of the disease. Arrow 1 shows the first A-wave, arrow 2 — the second A-wave. The horizontal double-sided arrow shows the combined duration of the entire F-wave complex

На МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника выявлен ретролистез L_V позвонка до 6,4 мм с наличием задней, с латерализацией влево грыжей межпозвоночных дисков $L_{IV}-L_V$ до 4,1 мм и задней срединной грыжи L_V-S_1

до 5,5 мм с компрессией переднего арахноидального пространства (рисунок 2). Сагиттальный размер позвоночного канала на данном уровне — 15 и 13 мм соответственно. Также отмечался субхондральный склероз замыкательных пластинок

и снижение высоты и сигнала от межпозвонковых дисков L_{IV}–L_V–S_I. Рентгенография поясничного отдела позвоночника показала правосторонний сколиоз 1-й степени с минимальной ротацией позвонков вправо, остеохондроз межпозвонковых дисков L_{IV}–L_V, L_V–S_I 1-й степени, задний остеофит L_V. На функциональных рентгенограммах также выявлен ретролистез позвонка L_V на 5 мм). По

результатам МРТ тазобедренных и коленных суставов данных об объемном процессе, асептическом некрозе не выявлено. Ультразвуковое исследование артерий и вен нижних конечностей не выявило изменений. Показатели общего анализа крови, мочи и биохимического анализа крови были в пределах нормальных значений.



Рисунок 2. МРТ поясничного отдела позвоночника в сагиттальной проекции. Ретролистез L_V позвонка (стрелка)
Figure 2. MRI of the lumbar spine in the sagittal projection. Retrolisthesis of the L_V vertebra (arrow)

Через 3 дня после обращения и проведения первого ЭНМГ-исследования у пациентки появились боли в поясничной области, которые соответствовали 3 баллам по визуально-аналоговой шкале. Повторное ЭНМГ-исследование (через 7 дней) левого большеберцового нерва показало наличие А-волны большей амплитуды — 0,3 мВ, латентностью — 61,3 мс и длительностью — 7,1 мс (рисунок 3А). Время ее возникновения составило 13,9 мс от начала F-волны. Вторая А-волна не регистрировалась. Длительность комплекса F-волн оставалась прежней — 22,5 мс. А-волна не была зарегистрирована при проксимальной стимуляции в подколенной ямке. Справа длительность комплекса составила 20,8 мс. А-волна низкой амплитуды (0,04 мВ) с латент-

ностью — 75 мс и представленностью — 31,25 % была зарегистрирована на некотором расстоянии после F-волны (рисунок 3Б).

Третье ЭНМГ-исследование было выполнено на 43-й день болезни после проведенного лечения (мелоксикам, омепразол, ипидакрин, тиоктовая кислота, витамины группы В, троксерутин, физиолечение, лечебная физкультура) на фоне уменьшения степени выраженности сенсорных нарушений. Исследование поздних ответов при стимуляции левого и правого большеберцового нерва показало исчезновение А-волн, а длительность комплекса F-волн осталась без изменений (рисунок 4).

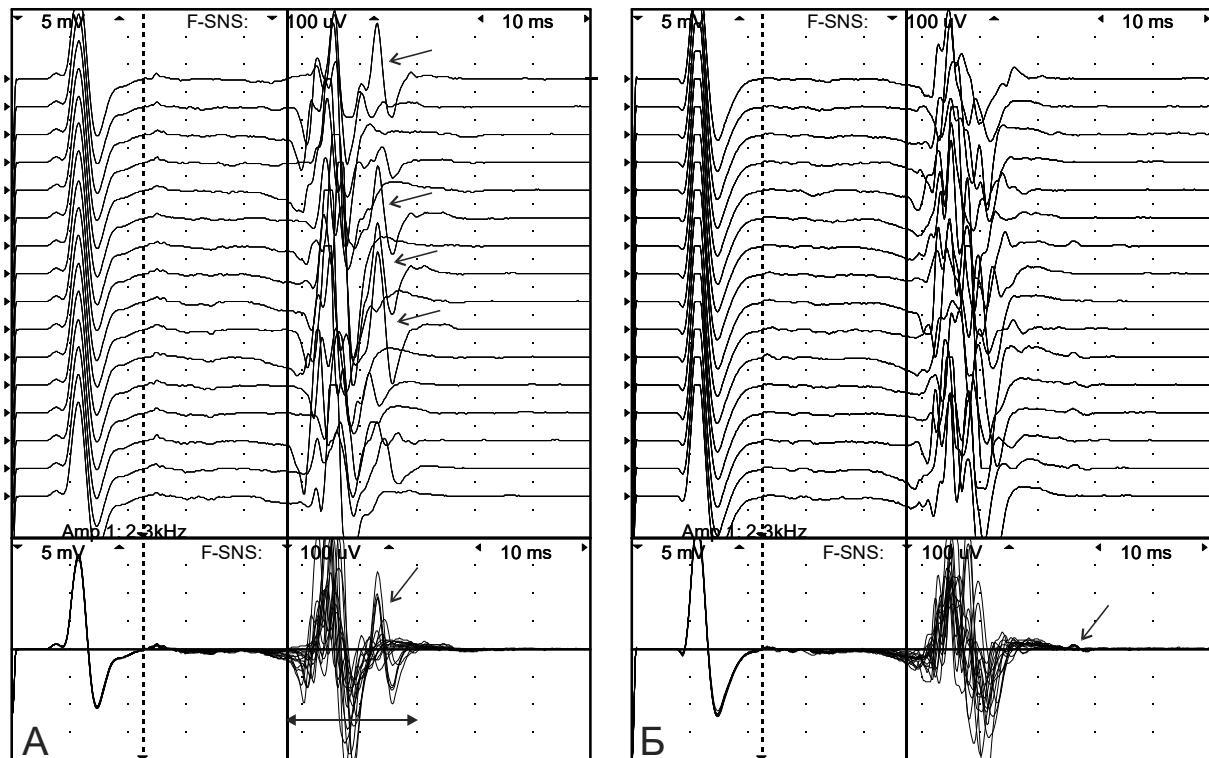


Рисунок 3. F-волны, записанные с мышцы, отводящей большой палец стопы, при дистальной стимуляции левого (А) и правого (Б) большеберцового нерва в растровом (верхний рисунок) и наложенном (нижний рисунок) режимах на 37-й день заболевания. Стрелка показывает А-волну

Figure 3. F-waves recorded from the abductor hallucis muscle during distal stimulation of the left (A) and right (B) tibial nerve in raster (upper figure) and superimposed (lower figure) modes on day 37 of illness. The arrow shows the A-wave

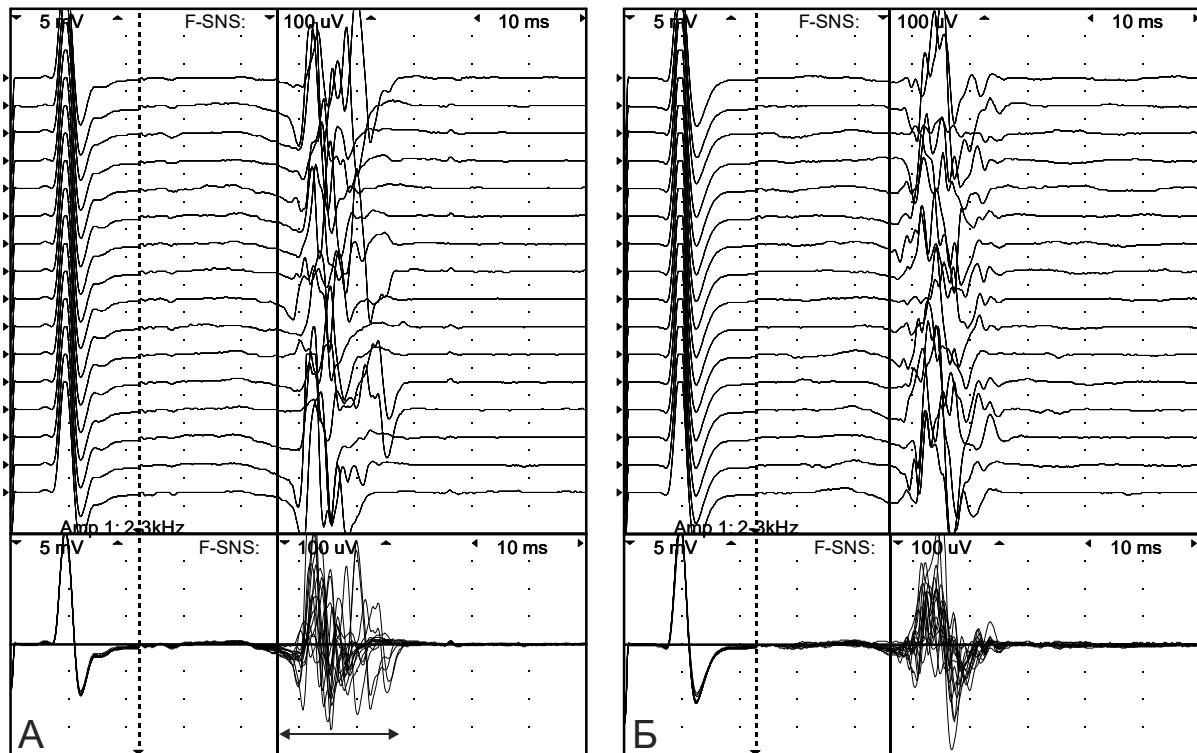


Рисунок 4. F-волны, записанные с мышцы, отводящей большой палец стопы, при дистальной стимуляции левого (А) и правого (Б) большеберцового нерва в растровом (верхний рисунок) и наложенном (нижний рисунок) режимах на 43-й день заболевания. Горизонтальная двусторонняя стрелка показывает объединенную длительность всего комплекса F-волн

Figure 4. F-waves recorded from the abductor hallucis muscle during distal stimulation of the left (A) and right (B) tibial nerve in raster (upper figure) and superimposed (lower figure) modes on day 43 of illness. The horizontal double-headed arrow shows the combined duration of the entire F-wave complex

Обсуждение

Изолированная боль в нижних конечностях без боли или с незначительной болью в поясничной области достаточно часто встречается в клинической практике, но недостаточно представлена в научных публикациях. В общей популяции боль в пояснице с болью в ногах, распространяющейся ниже колена, имеет годовую распространенность, которая варьируется от 9,9 до 25 % [5]. Хотя анамнез пациента, характер распределения боли и клиническое обследование могут привести к предположительному диагнозу пояснично-крестцовой корешковой боли, в ряде случаев требуются дополнительные визуализационные и электрофизиологические исследования, которые помогут подтвердить или исключить основные повреждения и выявить повреждение нервных корешков. Во многих случаях нейровизуализационные данные остаются клинически незначимыми, и напротив, при незначительных морфологических изменениях позвоночных и невралгических структур может наблюдаться выраженный болевой синдром [2]. Стандартная ЭНМГ также не всегда указывает на функциональные изменения со стороны периферических нервов. Таким образом, диагноз пояснично-крестцовой корешковой боли основывается на сочетании анамнеза, клинического обследования и дополнительных исследований.

Описание отдельных случаев служат источником идей, гипотез и вопросов и открывают путь для новых диагностических обнаружений. В данном случае начало заболевания с подострыми симптомами, отсутствие значительных клинических проявлений и молодой возраст пациентки предоставляют уникальную возможность изучить ранние изменения в нервной системе. Это контрастирует с пожилым возрастом, когда в организме уже присутствует множество хронических изменений со стороны различных систем организма, что затрудняет анализ начальных стадий заболевания, который в свою очередь служит ключом для понимания патогенеза заболевания.

Обнаружение источника боли в нижних конечностях важно для постановки правильного диагноза и соответствующего лечения. Корешковая боль часто бывает расплывчатой, не всегда типичной и субъективно по-разному воспринимается пациентами, что вызывает затруднение в ее интерпретации. Кроме того, согласно литературным данным, при корешковой боли во многих случаях нет признаков компрессии корешков при визуализационных исследованиях на МРТ или компьютерной томографии [6, 7].

В данном случае отмечались неприятные ощущения в виде парестезии и гипестезии в передненаружной области голени, которые прово-

цировались длительным нахождением в определенном положении тела. Эти симптомы были подтверждены объективными чувствительными (гипестезия болевой чувствительности) и двигательными (слабость длинного разгибателя большого пальца стопы) нарушениями. Имеющиеся клинические данные позволили предположить повреждение L₅ корешка в виде его раздражения и сдавления. Кроме того, нейровизуализационные данные показали наличие ретролистеза L_V позвонка и грыж межпозвоночных дисков L_{IV}–L_V, L_V–S_I, которые могли вызвать повреждение L₅ корешка, что также подтверждало нейроанатомическую основу боли. Напротив, была исключена локальная патология костно-мышечной и сосудистой систем, компрессионные синдромы нервов голени, а также демиелинизирующие заболевания периферической и центральной нервной системы.

Исследования нервной проводимости являются важной частью изучения периферических невропатий, и в частности радикулопатий. Особое внимание обращают на себя следующие результаты.

Первое — это наличие А-волны, которая является нейрофизиологическим признаком дисфункции периферических нервов, особенно при демиелинизации. Существует несколько возможных патофизиологических механизмов, ответственных за генерацию А-волн, в том числе проксимальное повторное возбуждение аксона или трансаксональная эфаптическая передача. Показано, что возникновение А-волн как единственного электрофизиологического признака имеет значительную прогностическую силу для будущего развития более выраженной невропатии или радикулопатии и, следовательно, обеспечивает начальные изменения в исследуемом периферическом нерве. Кроме того, А-волны чаще наблюдаются при проксимальных поражениях нерва, чем при дистальных, и они обычно связаны с демиелинизирующими невропатиями и радикулопатиями [4].

Второе — это наличие изменений поздних ответов (А-волны и F-волны), записанных с мышцы, отводящей большой палец стопы, при исследовании большеберцового нерва при радикулопатии L₅. При тестировании спинномозгового L₅ корешка общепринято оценивать F-волну с короткой мышцы, разгибающей пальцы стопы, так как эта мышца иннервируется преимущественно L₅ корешком, тогда как при исследовании S₁ корешка проводится анализ поздних ответов с мышцы, отводящей большой палец стопы, который иннервируется преимущественно S₁–S₂ корешками. Однако нет однозначных данных по сегментарной иннервации этой мышцы. По

разным литературным источникам, эта мышца может иннервироваться, начиная с L_4 и заканчивая S_3 корешками с преобладанием S_1 корешка [8]. Объяснением того, что изменения поздних ответов при радикулопатии L_5 возникают при исследовании большеберцового нерва, вероятно, может служить то, что топографически волокна, исходящие из L_5 корешка и затем входящие в большеберцовый нерв, лежат более поверхностно и, следовательно, подвергаются повреждению в первую очередь.

Третьей особенностью является локализация А-волны. Она может регистрироваться до, на фоне и/или после F-волны. В данном случае она регистрировалась непосредственно после F-волны при стимуляции большеберцового нерва. Ранее было выявлено, что при радикулопатии S_1 А-волна регистрировалась, как правило, перед F-волной при идентичных условиях стимуляции [9]. Объяснением этой локализации А-волны является, по-видимому, то, что А-волна формируется в области повреждения нервных корешков. Длина моторного сегмента от мышцы, отводящей большой палец стопы, до места повреждения корешка L_5 будет длиннее, чем до места повреждения S_1 . Следовательно, времени на распространение электрического импульса потребуется больше и А-волну мы сможем зарегистрировать несколько позже — в пределах или сразу после F-волны. Идентификация А-волны в пределах F-волны вызывает сложности вследствие погашения фаз потенциала А-волны с потенциалом F-волны при их суммации. Однако в режиме суперпозиции на F-волнах могут быть видны отдельные синхронизированные пики, которые, возможно, также могут являться А-волнами. Эти синхронные пики могут быть представлены также повторными F-волнами, которые генерируются мотонейронами в отличие от А-волн, которые возникают в аксонах.

Четвертой особенностью является динамика изменений поздних моторных ответов. На начальном этапе была выявлена А-волна, которая локализовалась непосредственно после F-волны и сохранялась на протяжении некоторого времени. После клинического улучшения А-волна исчезла, но длительность F-волны осталась увеличенной. После лечения и временного фактора происхо-

дит ремиелинизация поврежденных участков корешка и А-волна исчезает, но проводимость по ремиелинизированным волокнам остается сниженной. Кроме того, дисперсия между отдельными потенциалами действия поврежденных и неповрежденных волокон повышается, что приводит к пролонгированию длительности F-волны. Ранее мы уже сообщали об увеличении длительности F-волны при стимуляции большеберцового нерва при радикулопатии S_1 и предложили новый ЭНМГ-параметр — объединенная длительность всего комплекса F-волн [10].

В итоге был выставлен диагноз вертеброгенной (ретролистез L_V , грыжа межпозвонкового диска $L_{IV}-L_V$) радикулопатии L_5 слева с легким парезом длинного разгибателя большого пальца стопы и невропатическим болевым синдромом. На основе этих данных мы можем предположить, что при легком сдавлении, раздражении и/или воспалении L_5 корешка произошла фокальная демиелинизация некоторых волокон. При повреждении сенсорных волокон клиническая картина проявилась гипестезией и парестезией. Однако с помощью ЭНМГ эти изменения невозможно зарегистрировать, тогда как, повреждение моторных волокон проявилось слабостью разгибания большого пальца, а нейрофизиологические исследования показали изменения поздних ответов, в частности F-волны и А-волны.

Заключение

Таким образом, данное наблюдение указывает на важность анализа поздних ответов при исследовании не только малоберцового, но и большеберцового нерва при радикулопатии L_5 , особенно на ранней стадии, когда болевой синдром наблюдается в нижней конечности при его отсутствии в нижней части спины. Подробный анамнез, клинические данные в сочетании с электрофизиологическими и визуализационными методами могут обеспечить всестороннее понимание этих радикулопатий. Устранение причинных факторов и ранние терапевтические вмешательства имеют важное значение для предотвращения дальнейшего повреждения и для восстановления функции.

Список литературы / References

1. Robinson JR. Lower extremity pain of lumbar spine origin: differentiating somatic referred and radicular pain. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*. 2003;11(4):223-234. DOI: <https://doi.org/10.1179/106698103790825519>
2. Олизарович М.В. Корреляция болевого синдрома и томографических данных при поясничном остеохондрозе. *Проблемы здоровья и экологии*. 2013;(4):78-83. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2013-10-4-14>

- Olizarovich MV. Correlation of pain syndrome and tomographic data in lumbar degenerative disc disease. *Health and Ecology Issues*. 2013;(4):78-83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2013-10-4-14>
3. Fisher MA. F-waves—physiology and clinical uses. *The Scientific World Journal*. 2007;7(1):144-160. DOI: <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.49>

4. Rampello L, Rampello L, Arcidiacono A, Patti F. A waves in electroneurography: differential diagnosis with other late responses. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3537-3545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04649-2>
5. Peene L, Cohen SP, Kallewaard JW, Wolff A, Huygen F, Gaag AV, Monique S, Vissers K, Gilligan C, Van Zundert J, Van Boxem K. 1. Lumbosacral radicular pain. *Pain Pract.* 2024;24(3):525-552. DOI: <https://doi.org/10.1111/papr.13317>
6. Dower A, Davies MA, Ghahreman A. Pathologic basis of lumbar radicular pain. *World Neurosurg.* 2019;128:114-121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.04.147>
7. Vukojević Z, Dominović-Kovačević A, Perić S, Božović I, Grgić S, Basta I, Lavrić D. Assessment of the neuropathic component in a chronic low back pain syndrome. *Vojnosanitetski pregled.* 2022;79(1):25-30. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP181002069V>
8. Liveson JA, Ma DM. Laboratory reference for clinical neurophysiology. Oxford University Press; 1992. 513 p.
9. Khodulev V, Kabyłka A, Klimko A. Significance of A-waves in Isolated Calf Pain as a Manifestation of Radicular Pain During F-wave Studies: A Case Report. *Cureus.* 2023;15(2). DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.35254>
10. Ходулев ВИ, Кобылко ОВ, Ковалев АА. Клиническая и электромиографическая характеристика пациентов с изолированной радикулопатией S1. *Медицинские новости.* 2023;347(8):54-57.
- Khodulev V.I., Kabyłka A.V., Kovalev A.A. Clinical and electromyographic characteristics of patients with isolated S1 radiculopathy. *Meditsinskie novosti.* 2023;347(8):54-57. (In Russ.).

Информация об авторах / Information about the authors

Ходулев Василий Иосифович, д.м.н., доцент, профессор образовательного центра, заведующий отделением функциональной диагностики, ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0427-0601>

e-mail: khodulev@tut.by

Кобылко Олег Викторович, врач-невролог неврологического отделения, У «Гомельская областная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3782-0313>

e-mail: kobyлко-ol@mail.ru

Vasily I. Khodulev, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Educational Center, Head of the Functional Diagnostics Department, Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0427-0601>

e-mail: khodulev@tut.by

Aleh V. Kabyłka, Neurologist at the Neurological Department, Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3782-0313>

e-mail: kobyлко-ol@mail.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ходулев Василий Иосифович

e-mail: khodulev@tut.by

Vasily I. Khodulev

e-mail: khodulev@tut.by

Поступила в редакцию / Received 25.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 30.06.2024

Принята к публикации / Revised 14.08.2024

УДК 616.133-002-089

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-16>

Хирургическое лечение неспецифического артериита при тандемном поражении обеих общих сонных артерий с применением аллографта

М. Л. Каплан^{1,2}, Е. Б. Мордовкин², В. С. Тхекепадикаль^{1,2}, В. И. Туромша²

¹Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

²Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны, г. Гомель, Беларусь

Резюме

В статье представлен редкий клинический случай неспецифического артериита с поражением сосудов системы брахиоцефальных артерий, клиническое течение которого характеризовалось проявлениями хронической мозговой недостаточности без признаков очагового неврологического дефицита в анамнезе и на госпитализации, однако сопровождалось выраженным, распространенным поражением сосудов, кровоснабжающих головной мозг, с тандемным поражением обеих общих сонных артерий (критический стеноз общей сонной артерии и окклюзия общей сонной артерии на контрлатеральной стороне), окклюзией обеих подключичных артерий и правой позвоночной артерии. Такой тип поражения сопровождается высоким риском развития ишемического инсульта головного мозга и смерти, что явилось показанием к хирургическому лечению. Кроме того, выраженный воспалительный процесс в стенке сосуда и паравазальных структурах и скорость прогрессирования заболевания, а также отсутствие подкожных вен необходимого диаметра, иммуносупрессия на фоне приема гормональных препаратов привели к решению использовать в качестве биологического материала для последующего реконструктивного хирургического вмешательства артериальный донорский аллографт.

Ключевые слова: неспецифический аортоартериит, тандемное поражение общих сонных артерий, аллографт

Вклад авторов. Каплан М.Л.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, общее редактирование, библиография; Мордовкин Е.Б.: сбор материала, анализ результатов компьютерной томографии, согласование окончательного варианта статьи; Туромша В.И.: инструментальное исследование, анализ результатов исследования; Тхекепадикаль В.С.: сбор материала, инструментальное исследование, библиография, перевод на английский.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Каплан МЛ, Мордовкин ЕБ, Тхекепадикаль ВС, Туромша ВИ. Хирургическое лечение неспецифического артериита при тандемном поражении обеих общих сонных артерий с применением аллографта. *Проблемы здоровья и экологии.* 2024;21(3):114–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-16>

Surgical treatment of nonspecific arteritis with tandem lesion of both common carotid arteries using allograft

Mark L. Kaplan^{1,2}, Egor B. Mordovkin²,
Varughese S. Thekepadical^{1,2}, Uladzislau I. Turomsha²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

²Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

Abstract

The article presents a rare clinical case of non-specific arteritis involving the vessels of the brachiocephalic arteries system, the clinical course of which was characterized by manifestations of chronic cerebral insufficiency without signs of focal neurological deficit in the history and upon hospitalization, but accompanied by pronounced, widespread vascular involvement supplying the brain, with tandem common carotid artery lesions (critical stenosis of the common carotid artery and occlusion of the common carotid artery on the contralateral side), occlusion of both subclavian arteries and the right vertebral artery. This type of lesion is associated with a high risk of developing ischemic stroke and death, which was an indication for subsequent surgical treatment. In addition, the pronounced inflammatory process in the vessel wall and perivascular structures, the rate of disease progression, as well as the absence of subcutaneous veins of the necessary diameter, immunosuppression in the background of taking hormonal drugs, led to the decision to use arterial donor allograft as a biological material for subsequent reconstructive surgical intervention.

© М. Л. Каплан, Е. Б. Мордовкин, В. С. Тхекепадикаль, В. И. Туромша, 2024

Keywords: *nonspecific aortoarteritis, tandem lesion of common carotid arteries, allograft*

Author contributions. Kaplan M.L.: study concept and design, literature review, overall editing, bibliography; Mordovkin E.B.: data collection, analysis of CT results, final approval of the article; Turomsha U.I.: instrumental examination, analysis of research results; Thekepadical V.S.: data collection, instrumental examination, bibliography, translation into English.

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

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: *Kaplan ML, Mordovkin EB, Thekepadical VS, Turomsha UI. Surgical treatment of nonspecific arteritis with tandem lision of both common carotid arteries using allograft. Health and Ecology Issues. 2024;21(3):114–119. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-16>*

Введение

Хирургическое лечение церебро-васкулярных заболеваний остается одним из самых актуальных в современной сосудистой хирургии. В первую очередь это связано с высокой значимостью показателей инвалидности и смертности среди таких пациентов от сердечно-сосудистой патологии. По данным научной литературы, до 85 % всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) составляют инфаркты головного мозга, причинами которых в большинстве случаев являются поражения экстракраниальных артерий [1, 2].

Безусловным лидером в структуре заболеваний экстракраниальных артерий является атеросклеротическое поражение, однако из года в год наблюдается увеличение числа пациентов с неспецифическими воспалительными заболеваниями артерий неатеросклеротического генеза, приводящими к сужению просвета сосуда, способному как гемодинамически снизить приток крови к головному мозгу, так и послужить причиной формирования тромба в области критического стеноза, что может привести к последующей эмболизации и ишемическому инфаркту головного мозга [3].

Эффективность хирургических вмешательств, позволяющих устранить локальное сужение просвета сосуда в профилактике инфаркта головного мозга, подтверждена множеством международных научных исследований [4]. В настоящее время подходы к хирургическому лечению атеросклеротического поражения сосудов шеи во многом стандартизированы, показания к операции обоснованы риском развития ОНМК и являются первичной или вторичной профилактикой его развития [5]. Однако ряд вопросов, обусловленных определением показаний к хирургическому лечению двухстороннего тандемного поражения сонных артерий, остаются нерешенными и требуют дальнейшего изучения [6, 7].

Кроме того, особенности поражения сосудистой системы при неспецифических воспалительных заболеваниях артерий, обусловленные

нестандартной анатомической локализацией, распространенностью поражения, а также выраженными воспалительными нарушениями в стенке сосуда и паравазальных структурах, требуют индивидуального подхода к планированию и выбору тактики хирургического лечения [3, 8, 9].

Случай из клинической практики

Женщина, 57 лет, в ноябре 2023 г. в плановом порядке поступила в отделение сосудистой хирургии УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны» (ГУК – ОГИВОВ). Пациентка при поступлении предъявляла жалобы на головокружение, шум в ушах, периодические потери сознания. Считала себя больной около трех лет, когда впервые появилась такая симптоматика, что заставило ее обратиться к неврологу в поликлинику по месту жительства. На момент обращения у пациентки отсутствовали проявления очаговой неврологической симптоматики, а также данные о наличии транзиторных ишемических атак или инфарктов головного мозга в анамнезе.

Клиническая картина заболевания соответствовала хроническому нарушению мозгового кровообращения (ХНМК) на фоне поражения сосудов системы. На амбулаторном этапе до поступления в стационар было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) сосудов системы брахиоцефальных артерий (БЦА). По данным УЗИ БЦА выявлена окклюзия правой общей сонной артерии (ОСА), протяженный стеноз левой ОСА. Ввиду выраженности стенозирования левой ОСА изменения скоростных и спектральных характеристик кровотока не были верифицированы. Пациентка была направлена на госпитализацию в профильное сосудистое отделение для выполнения специализированного метода исследования — спиральной компьютерной томография с контрастированием и решения вопроса о возможности хирургического лечения.

Во время физикального обследования на этапе госпитализации у пациентки отсутствова-

ла пульсация на лучевых артериях обеих верхних конечностей. При определении пульсации на сонных артериях выявлено отсутствие пульса на общей сонной артерии справа и резко ослабленная пульсация на общей сонной артерии слева. При выполнении аускультации сосудов шеи систолический шум над сонными артериями не выслушивался. Анализы на момент госпитализации в ГУК – ОГИВОВ без значимого отклонения от нормы.

Для подтверждения и уточнения локализации поражения сосудов системы БЦА, а также

определения тактики возможного хирургического лечения была выполнена компьютерная томография (КТ) с применением контрастирования. По данным КТ с контрастированием подтверждена окклюзия правой ОСА от места ее отхождения от плечеголового ствола (ПГС) до бифуркации, протяженный стеноз левой ОСА до 80 %, окклюзия правой позвоночной, обеих подключичных артерий, компенсаторное увеличение диаметра левой позвоночной артерии (рисунки 1А, Б).

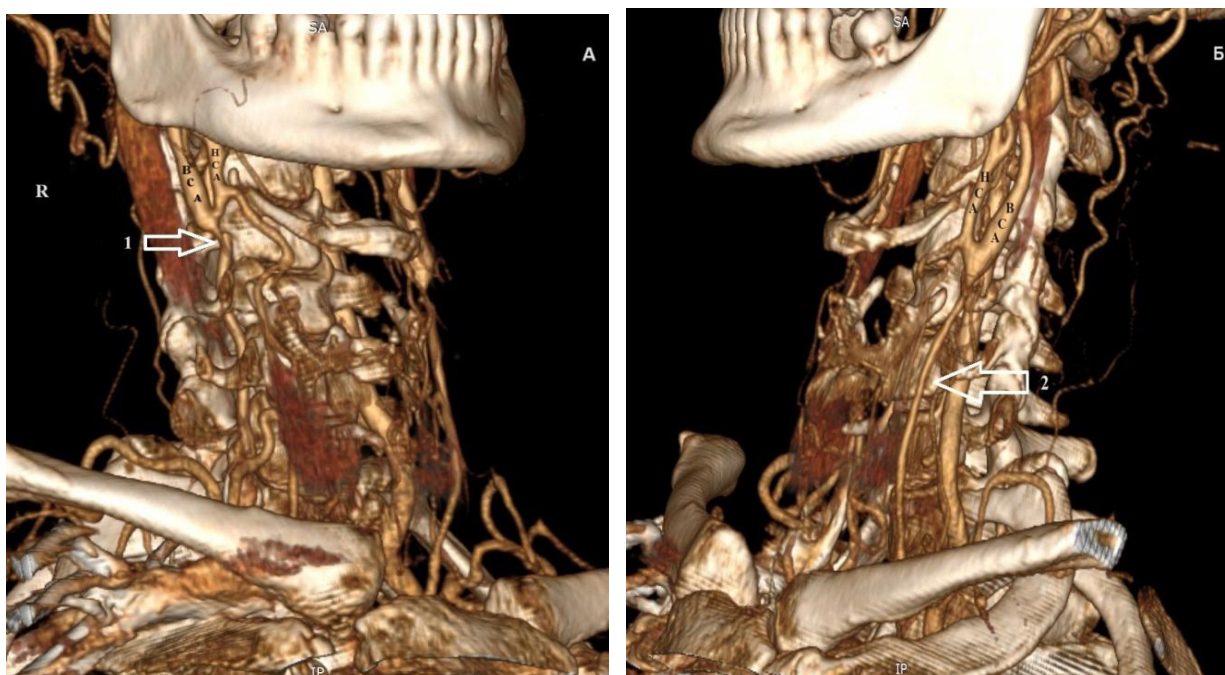


Рисунок 1. 3D-реконструкция результатов компьютерной томографии с контрастированием сосудов системы БЦА: А — окклюзия правой ОСА (1); Б — стеноз левой ОСА (2) (собственные данные авторов)
 Figure 1. 3D reconstruction of the results of computed tomography with contrast of the brachiocephalic artery system: A - occlusion of the right CCA (1); B - stenosis of the left CCA (2) (proprietary data of the authors)

Такой распространенный патологический процесс позволил заподозрить неатеросклеротическое поражение сосудов системы брахиоцефальных артерий. Результаты физикальных и инструментальных методов исследования соответствуют диагностическим критериям артериита Такаясу Американской коллегии ревматологов [10]. Для уточнения диагноза, а также коррекции консервативного лечения с учетом планировавшегося хирургического вмешательства было принято решение о необходимости консультирования пациентки ревматологом.

По результатам консультации с учетом результатов исследований сосудистой системы был выставлен диагноз: «Неспецифический аортоартериит. Окклюзия правой ОСА, правой позвоночной артерии, обеих подключичных артерий. Кри-

тический стеноз левой ОСА. Дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, смешанного генеза». Было рекомендовано продолжить лечение в отделении сосудистой хирургии, к назначенному консервативному лечению был добавлен метилпреднизолон в дозировке 4 мг в день на длительный период с последующим лечением в отделении ревматологии в послеоперационном периоде.

Выраженное поражение сосудов системы БЦА, а также высокая скорость прогрессирования патологического процесса позволили отнести пациентку к группе высокого риска развития инфаркта головного мозга, что послужило поводом к проведению консилиума и принятия решения о наличии показаний к проведению хирургического вмешательства, которое в данном случае носит

профилактический характер в отношении развития ОНМК. С учетом отсутствия транзиторных ишемических атак и ОНМК в течение последних шести месяцев, была выполнена диагностическая ангиография, при проведении которой при наличии технических условий планировалась продленная ангиопластика ОСА слева.

По результатам диагностической селективной каротидной ангиографии была подтверждена окклюзия ОСА справа в проксимальном и среднем сегментах с коллатеральным антеградным и ретроградным из позвоночной артерии за-

полнением «неизменной» внутренней сонной артерии (ВСА). Слева был выявлен протяженный стеноз ОСА, выраженность которого была существенно выше полученных ранее результатов КТ с контрастированием, распространенность патологического процесса от проксимального отдела на всем протяжении. Стенозирование ОСА достигало 90 %, переходило на начальный отдел ВСА, где определялась ее субокклюзия с коллатеральным ретроградным заполнением ВСА через левую позвоночную артерию (рисунок 2А, Б).

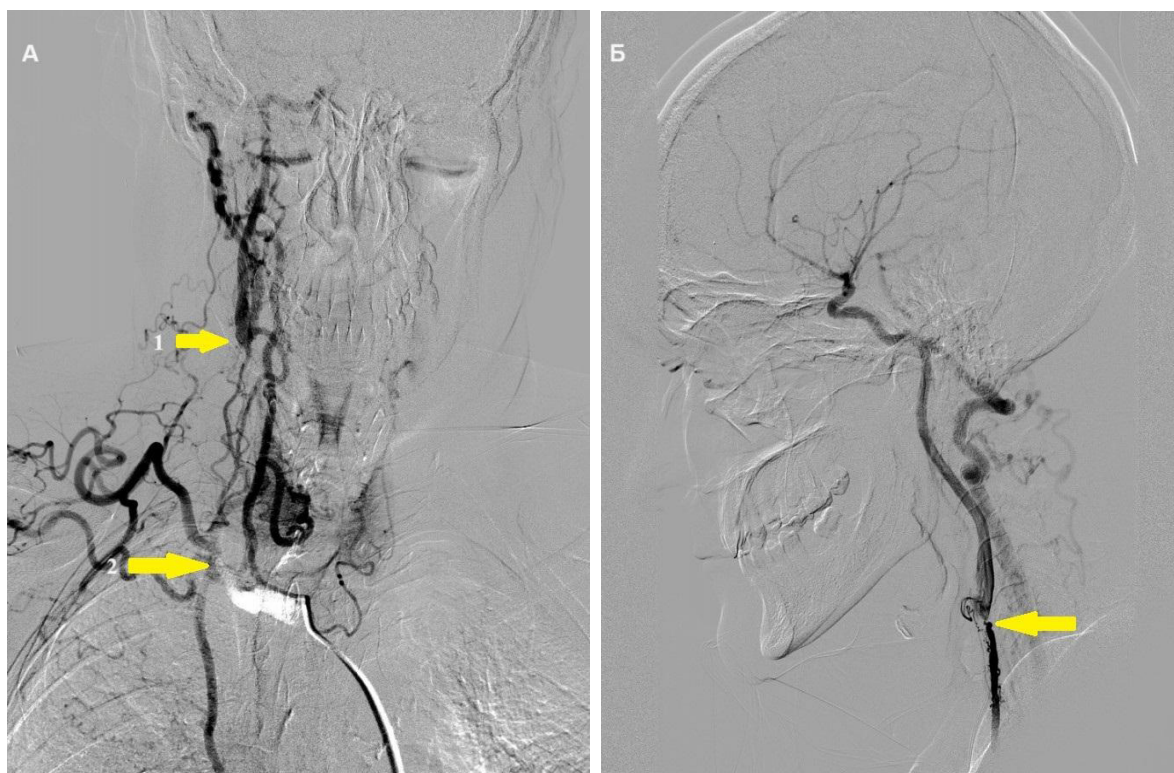


Рисунок 2. Результаты селективной каротидной ангиографии: А — окклюзия правой ОСА от устья до бифуркации (1), окклюзия правой подключичной артерии от устья (2); Б — стеноз левой ОСА (собственные данные авторов)
 Figure 2. Results of selective carotid angiography: A — occlusion of the right CCA from the origin to the bifurcation (1). Occlusion of the right subclavian artery from the origin (2). B — Stenosis of the left CCA (proprietary data of the authors)

Принимая во внимание протяженную окклюзию ОСА справа, критический стеноз ОСА слева, переходящий в критический стеноз до 98 % ВСА слева, проведение эндоваскулярного вмешательства было технически невыполнимо ввиду высокого риска интраоперационных неврологических осложнений.

Учитывая наличие окклюзии ОСА справа с проходимой бифуркацией и правой ВСА нормального диаметра, высокий риск ОНМК, высокий риск инфицирования искусственного протеза (иммуносупрессия), отсутствие подкожных вен необходимого диаметра, принято решение о протезировании правой ОСА аллографтом.

Под эндотрахеальным наркозом выполнены разрезы по внутреннему краю кивательной мышцы справа в нижней и верхней трети шеи. Проксимально выделен начальный отдел ОСА в области отхождения ее от ПГС, в одном сантиметре от которого определялась окклюзия артерии. Артерия в этом месте пересечена, дистальный участок прошит и перевязан (рисунок 3).

Выполнена открытая эндартерэктомия из ОСА в пределах интимы и медики (до адвентиции). Наложена проксимального анастомоза конец аллографта в конец ОСА. В верхней трети шеи выделена бифуркация ОСА, где тотчас выше окклюзии артерия пересечена, проксимальный ее

отдел прошит и перевязан. Просвет ОСА в области бифуркации не сужен. Аллографт проведен по ходу сосудистого пучка, наложен дистальный анастомоз конец в конец. Выполнена профилак-

тика эмболии. Запущен кровоток, линии швов герметичны, пульсация на аллографте отчетливая, на внутренней сонной артерии (ВСА) и наружной сонной артерии (НСА) — удовлетворительная.

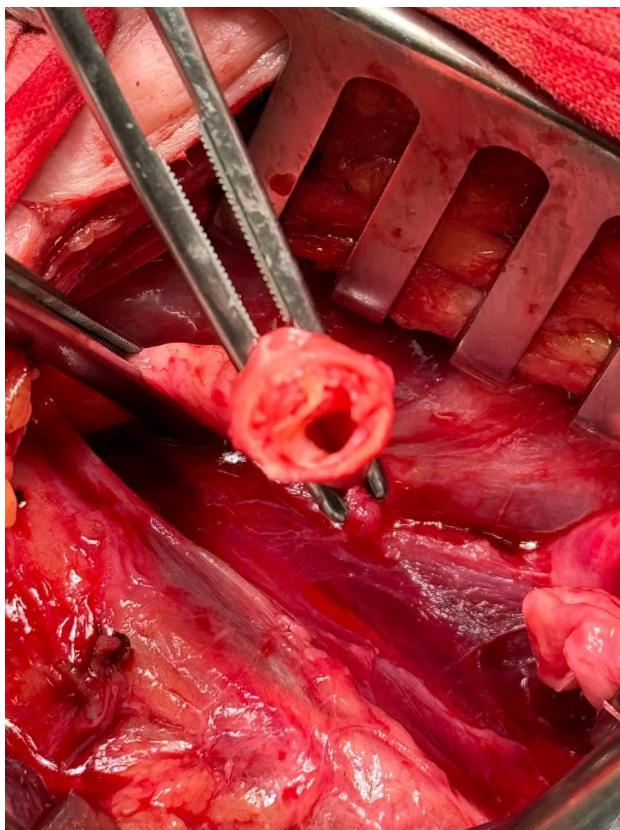


Рисунок 3. Сужение просвета сонной артерии и схема реконструктивной операции (собственные данные авторов)
Figure 3. Stenosis of the lumen of the carotid artery and a schematic diagram of the reconstructive operation (proprietary data of the authors)

В послеоперационном периоде пациентка получала лекарственные средства группы антикоагулянтов, антигипертензивное лечение, гормональную терапию (метилпреднизолон в дозировке 4 мг в день). Признаков гиперперфузии головного мозга у пациентки не отмечалось. При контрольном УЗИ — удовлетворительная проходимость правой ОСА, ВСА, НСА без гемодинамически значимых стенозов. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Представленный клинический случай неспецифического аортоартериита с поражением сосудов системы брахиоцефальных артерий является примером редкого, однако быстро прогрессирующего заболевания, приведшего к тандемной облитерации общих сонных артерий, окклюзии одной из позвоночных артерий, обеих подключичных артерий, что сопровождается про-

грессированием хронической мозговой недостаточности, а также риском развития острых нарушений мозгового кровообращения.

Планирование предстоящего оперативного лечения у таких пациентов требует индивидуального подхода, в ряде случаев — поиска биологических материалов, в том числе аллографтов, необходимых для выполнения протезирования пораженных сосудов, ввиду выраженного воспалительного процесса сосудистой стенки, паравазальных структур, а также риска развития гиперплазии интимы в области реконструктивного хирургического вмешательства. Кроме того, необходим мультидисциплинарный подход к лечению таких пациентов с привлечением врачей-ревматологов, а своевременная диагностика, адекватная противовоспалительная терапия и оперативные вмешательства являются эффективной профилактикой развития инфаркта головного мозга.

Список литературы / References

- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2007 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2007;115(5):e69-e171. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918>
- Flaherty ML, Kissela B, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, et al. Carotid Artery Stenosis as a Cause of Stroke. *Neuroepidemiology*. 2012;40(1):36-41. DOI: <https://doi.org/10.1159/000341410>
- Lovrencic-Huzjan A. Diagnosis of non-atherosclerotic carotid disease. *Perspectives in Medicine*. 2012;1(1-12):244-249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.permed.2012.03.004>
- Messas E, Goudot G, Halliday A, Sitruk J, Mirault T, Khider L, et al. Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: state-of-the-art 2020: a critical review. *European Heart Journal Supplements*. 2020;22:35-42. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa162>
- Naylor R, Rantner B, Ancetti S, Borst G, De Carlo M, Halliday A, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2023;65(1):7-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.011>
- Poppe AY, Jacquin G, Roy D, Stapf C, Derex L. Tandem Carotid Lesions in Acute Ischemic Stroke: Mechanisms, Therapeutic Challenges, and Future Directions. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;41(7):1142-1148. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6582>
- DeCarlo C, Tanious A, Boitano, LT, Mohebbi J, Stone DH, Clouse WD, et al. Simultaneous treatment of common carotid lesions increases the risk of stroke and death after carotid artery stenting. *Journal of Vascular Surgery*. 2021;74(2):592-592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.12.089>
- Грабовый, Д.А., Джинибалаева Ж.В., Адонина Е.В., Дупляков Д.В. Артериит Такаясу у пациента с подозрением на острый коронарный синдром — обзор литературы и клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S1):74-80. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4345>
- Grabovyi DA, Dzhinibalaeva JV, Adonina EV, Duplyakov DV. Takayasu's arteritis in a patient with suspected acute coronary syndrome — a literature review and a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(S1):74-80. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4345>
- Agarwal A, Bathla G, Kanekar S. Imaging of Non-atherosclerotic Vasculopathies. *Journal of Clinical Imaging Science*. 2020;10:62. DOI: https://doi.org/10.25259/JCIS_91_2020
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson CJ, Gribbons KB, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022;81(12):1654-1660. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223482>

Информация об авторах / Information about the authors

Каплан Марк Львович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; заведующий клиническим отделом по хирургии, УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

e-mail: kaplan_md@mail.ru

Мордовкин Егор Брониславович, врач-ангиохирург отделения сосудистой хирургии, УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1912-6570>

e-mail: voodooosprite2012@gmail.com

Тхекепадикаль Варгис Скарня, старший преподаватель кафедры хирургических болезней № 1 с курсом сердечно-сосудистой хирургии, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; врач-ангиохирург отделения сосудистой хирургии, УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4241-0764>

e-mail: dr.tsvarughese2@gmail.com

Туромша Владислав Игоревич, врач-рентгеноэндоваскулярный хирург отделения эндоваскулярной хирургии, УЗ «Гомельская университетская клиника – областной госпиталь инвалидов Великой Отечественной войны», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9900-5502>

e-mail: nevadarenob@gmail.com

Mark L. Kaplan, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 with a course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Head of the Clinical Department of Surgery, Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7782-3281>

e-mail: kaplan_md@mail.ru

Egor B. Mordovkin, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1912-6570>

e-mail: voodooosprite2012@gmail.com

Varughese S. Thekepadical, Senior Lecturer at the Department of Surgical Diseases No. 1 with a course of Cardiovascular Surgery, Gomel State Medical University, Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4241-0764>

e-mail: dr.tsvarughese2@gmail.com

Uladzislau I. Turomsha, Endovascular surgeon, Department of Endovascular Surgery, Gomel University Clinic - Regional Hospital for Disabled People of the Great Patriotic War, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9900-5502>

e-mail: nevadarenob@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Каплан Марк Львович

e-mail: kaplan_md@mail.ru

Mark L. Kaplan

e-mail: kaplan_md@mail.ru

Поступила в редакцию / Received 24.06.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 29.06.2024

Принята к публикации / Revised 14.08.2024



Респираторная микробиота у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких

В. И. Майсеенко, И. В. Буйневич, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина,
А. А. Ковалев, А. С. Шафорост, А. А. Зятков

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить микробное разнообразие респираторной микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких.

Материалы и методы. Проведено исследование биопсийного материала 36 пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких, полученного при проведении видеоассистированной торакоскопической резекции легких. Изучение микробного разнообразия легких проводили методом высокопроизводительного секвенирования с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием протокола, основанного на анализе переменных регионов гена 16s рНК.

Результаты. Изучена плотность и микробное разнообразие легочной микробиоты полученных образцов. Во всех образцах пациентов доминирующими таксонами на уровне типа являются *Proteobacteria* (медиана относительной представленности таксона более 90 %); типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* представлены в меньшем количестве, а типы *Fusobacteria* и *Cyanobacteria* — только в некоторых группах. *Fusobacteria* встречались только у пациентов с саркоидозом легких, также только в этой группе медиана относительной представленности типа *Actinobacteria* была намного выше, чем в остальных ($p < 0,05$). Во всех образцах наиболее широко представлены роды *Stenotrophomonas* и *Delftia*. Бактерия рода *Pseudomonas* встречалась у пациентов с раком легких.

Заключение. В результате анализа полученных данных показано, что *Proteobacteria* являлись значительно преобладающим типом микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких; тип *Fusobacteria* встречался только у пациентов с саркоидозом легких, также только в этой группе медиана относительной представленности типа *Actinobacteria* была намного выше, чем в остальных группах. Наибольшее таксономическое разнообразие на уровне рода наблюдалось у пациентов с саркоидозом легких.

Ключевые слова: микробиота, легкие, туберкулез, саркоидоз, рак легкого

Вклад авторов. Майсеенко В.И., Буйневич И.В.: концепция и дизайн исследования; Майсеенко В.И.: сбор и обработка материала; Ковалев А.А., Майсеенко В.И.: статистическая обработка данных; Воропаев Е.В.: аналитическая оценка содержания исследования; Шафорост А.С., Зятков А.А.: проведение исследований, получение данных, редактирование текста; Осипкина О.В.: редактирование текста; Майсеенко В.И., Буйневич И.В., Воропаев Е.В.: написание, редактирование и утверждение текста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено в рамках задания 3.38 «Разработать алгоритм прогнозирования пост-COVID-19 ассоциированной патологии на основании изучения клинико-лабораторных и функциональных показателей» ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки», руководитель проекта к. м. н., доцент Е.В. Воропаев, сроки выполнения задания — с 01.01.2022 по 31.12.2024 гг., рег. № НИОКТР 20220464.

Для цитирования: Майсеенко ВИ, Буйневич ИВ, Воропаев ЕВ, Осипкина ОВ, Ковалев АА, Шафорост АС, Зятков АА. Респираторная микробиота у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):120–129. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-17>

The respiratory microbiota in patients with undifferentiated pathological changes in the lungs

Viktoryia I. Maiseenka, Iryna V. Buinevich, Evgenii V. Voropaev, Olga V. Osipkina, Alexey A. Kovalev, Alexander S. Shaforost, Alexey A. Zyatskov

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To study the microbial diversity of the respiratory microbiota in patients with undifferentiated pathological changes in the lungs.

Materials and methods. The study of biopsy material obtained during video-assisted thoracoscopic lung resection was conducted in 36 patients with undifferentiated pathological changes in the lungs. The study of the microbial diversity of the lungs was carried out by high-performance sequencing using the MiSeq sequencer (Illumina, USA) using a protocol based on the analysis of variable regions of the 16s rRNA gene.

Results. The density and microbial diversity of the pulmonary microbiota of the obtained samples were studied. In all patient samples, the dominant taxa at the Phylum level are *Proteobacteria* (the median relative representation of the taxon is more than 90%); the Phylums *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* are represented in smaller numbers, and the Phylums *Fusobacteria* and *Cyanobacteria* – only in some groups. *Fusobacteria* were found only in patients with lung sarcoidosis, and only in this group the median relative representation of the Phylum *Actinobacteria* was much higher than in the rest ($p < 0.05$). The Genuses *Stenotrophomonas* and *Delftia* are the most widely represented in all samples. A bacterium of the Genus *Pseudomonas* has been found in patients with lung cancer.

Conclusion. *Proteobacteria* were a significantly predominant Phylum of microbiota in patients with undifferentiated pathological changes in the lungs; *Fusobacteria* were found only in patients with lung sarcoidosis, and only in this group the median relative representation of the *Actinobacteria* were much higher than in the other groups. The greatest taxonomic diversity at the Genus level was observed in patients with lung sarcoidosis.

Keywords: *microbiota, lungs, tuberculosis, sarcoidosis, lung cancer*

Author contributions. Maiseenka V.I., Buinevich I.V.: research concept and design; Maiseenka V.I.: collection and processing of material; Kovalev A.A., Maiseenka V.I.: statistical processing of data; Voropaev E.V.: analytical evaluation of the content of the study; Shaforost A.S., Zyatskov A.A.: conducting research, obtaining data, editing the text; Osipkina O.V.: editing the text; Maiseenka V.I., Buinevich I.V., Voropaev E.V.: writing, editing and approving the text.

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

Funding. The study was conducted within the task 3.38 “To develop an algorithm for predicting post-COVID-19 associated pathology based on the study of clinical, laboratory and functional indicators” GPNI “Translational Medicine”, subprogram 4.2 “Fundamental aspects of medical science”, project manager is Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Evgenii V. Voropaev, deadlines for completing the task – from 01.01.2022 to 12.31.2024, reg. NIOKTR No. 20220464.

For citation: Maiseenka VI, Buinevich IV, Voropaev EV, Osipkina OV, Kovalev AA, Shaforost AS, Zyatskov AA. The respiratory microbiota in patients with undifferentiated pathological changes in the lungs. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):120–129. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-17>

Введение

Заболевания легких обуславливают высокие показатели смертности среди населения [1]. В последнее десятилетие появляется все больше публикаций о том, что микробиота легких, наряду с микробиотой желудочно-кишечного тракта, вносит значительный вклад в развитие респираторных заболеваний и таким образом может рассматриваться как патогенетический фактор [2, 3]. При этом нарушается баланс между микробной иммиграцией и элиминацией, а состав микробиоты легких различается в зависимости от патологии. Наиболее изученные изменения микробиоты легких связаны с обострением хронической обструктивной болезни легких [4] и астмы [5], менее изучены легочные дисбиозы при туберкулезе [6]

и разных формах рака легкого [7].

Согласно результатам исследований, проведенных несколькими независимыми научными группами, преобладающими типами бактерий в составе здоровых легких являются *Bacteroidetes* и *Firmicutes* [8]. Анализ бактериальных генов 16S рРНК с использованием секвенирования и прокариотических баз данных (например, MegaBLAST и EZ BioCloud) позволил идентифицировать основные таксоны, обитающие в респираторном тракте человека [9]. Было отмечено, что около 95 % бактериальных таксонов, обнаруженных в респираторном тракте, могли мигрировать из других отделов легочной системы.

Необходимо подчеркнуть, что исследователи микробных сообществ легкого (как в норме, так

и при патологии) сталкиваются с методическими сложностями, уникальными для этой ниши. Практически все работы по изучению микробиоты легких сосредоточены на изучении образцов мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, так как присутствуют значительные технические сложности отбора образцов из нижних дыхательных путей.

Хотя одни исследования выявляют в целом минимальную контаминацию образцов, полученных при бронхоскопии, микробиотой верхних дыхательных путей [10], другие работы, наоборот, указывают на значительную контаминацию бактериями носоглотки [11]. Инвазивные методы, такие как открытая биопсия легкого, позволяют получить более достоверный материал для исследования, но они практически всегда труднодоступны. Таким образом, в качестве здоровой ткани изучали непораженные участки легких от больных разными формами рака, полученные в ходе хирургических операций [12]. В последнее время широко применяются видеоассистированные торакоскопические резекции легкого. Подобные операции характеризуются малой травматичностью и кровопотерей, коротким сроком реабилитации [13], однако исследований микробиоты легких, полученных таким образом, крайне мало.

Цель исследования

Изучить микробное разнообразие респираторной микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких.

Материалы и методы

В рамках проведения пилотного проспективного исследования было обследовано 36 пациентов, находившихся в туберкулезном хирургическом торакальном отделении учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница» с октября 2023 г. по апрель 2024 г. В исследование были включены пациенты, которым была выполнена видеоассистированная торакоскопическая резекция легких с диагностической целью из-за выявленных при рентгенофлюорографическом обследовании изменений в легких. Мужчины составили 69,4 % ($n = 25$), женщины — 30,6 % ($n = 11$). Медиана возраста пациентов — 54,0 (37,5; 62,0) года. В предоперационном периоде пациентам проводилось обследование по общепринятой схеме, включавшей лабораторные исследования, бактериологическое исследование мокроты, рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки и другие, при этом окончательный диагноз не был установлен. Все участники исследования были информированы о целях исследо-

вания и предстоящих процедурах, у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Изучение микробного разнообразия легких проводили с помощью метода высокопроизводительного секвенирования, с помощью секвенатора MiSeq (Illumina, США), с использованием протокола, основанного на анализе варьируемых регионов гена 16s рРНК.

Высокопроизводительное секвенирование включало несколько стадий: экстракция ДНК (набор для выделения NucleoSpin DNA Stool (MACHEREY-NAGEL, Германия)) с последующим измерением концентрации и качества полученной ДНК на спектрофотометре NanoDrop 1000 (ThermoFisher Scientific, США); проведение таргетной ПЦР — амплификация V3/V4 региона гена 16S рибосомальной РНК (ДНК-полимераза (комплект Flash), ООО «Артбиотех», Республика Беларусь); очистка с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) и измерение концентрации продуктов таргетной ПЦР на спектрофотометре NanoDrop 1000 (ThermoFisher Scientific, США); электрофоретическая детекция продуктов таргетной ПЦР в агарозном геле для подтверждения наличия целевого продукта; нормализация концентраций полученных ампликонов; индексная ПЦР с использованием высокоточной ДНК-полимеразы (комплект Flash, ООО «Артбиотех», РБ) и набора индексов Nextera XT Index Kit v2 Set A (Illumina, США); очистка на магнитных частицах AMPure XP (Beckman Coulter, США) и измерение концентрации продуктов индексной ПЦР с использованием флуориметра Qubit 4 (набор 1X dsDNA High Sensitivity (Thermo Fisher Scientific, США)); получение объединенной библиотеки, ее денатурация, разведение до загрузочной концентрации, загрузка в секвенатор и проведение высокопроизводительного секвенирования.

Анализ данных проводили с использованием программного DRAGEN Metagenomics (с использованием алгоритма Kraken2) [14]. Удаление последовательностей праймеров проводилось на основании использования сервиса Preprocess 16S [15], низкокачественных прочтений — Trimmomatic [16]. Статистический анализ проведен при помощи программного пакета «Statistica», 10.0, «Excel», а также с помощью среды программирования для статистической обработки данных R: version 4.1.1, пакеты Phyloseq 1.36.0 [17], Ggstatsplot_0.9.1 [18], Tidyverse_1.3.1 [19]. Для характеристики групп исследования и обработки результатов определялись средние значения и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Количественные данные представляли в виде $Me (Q25; Q75)$ — медианы и интерквартильно-

го размаха (Q25; Q75 — 25-й и 75-й проценти-ли). Категориальные признаки представлены в виде абсолютных значений и долей с указанием 95 % доверительного интервала, определенным по методу Клоппера – Пирсона (% 95 % ДИ). Для сравнения групп по количественному признаку использовали U-тест Манна – Уитни в случае сравнения двух групп или критерий Краскела – Уоллиса, с последующим апостериорным попарным сравнением, в качестве метода контроля ожидаемой доли ложных отклонений. Анализ различия таксономического состава между сравниваемыми группами осуществлялся с применением модели DESeq2 (Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution) на основе отрицательного биномиального распределения для обнаружения различий в количестве считываний между группами [20].

Состав микробиоты оценивали на всех таксономических уровнях (тип, класс, порядок, семейство, род), также на всех уровнях оценивались медианные значения относительного количества определенного таксона в соответствующей группе. В данной статье мы посчитали целесообразным отобразить только доминирующие и наиболее представленные микроорганизмы на уровне типа и рода как наиболее информативные пока-

затели, используемые при оценке микробиоты в доступной нам литературе.

Результаты и обсуждение

Нозологические формы, диагностированные в результате видеоассистированной торакоскопии со 100 % гистологической верификацией были следующими: туберкулез (n = 15) — 41,7 % (25,5; 59,2), саркоидоз легких (n = 6) — 16,7 % (6,4; 32,8), гамартома [21] (n = 5) — 13,9 % (4,7–29,5), рак легких (n = 6) — 16,7 % (6,4; 32,8), постпневмонический фиброз (n = 4) — 11,1 % (3,1; 26,1). Все пациенты были разделены на группы по нозологическому диагнозу.

Изучена плотность и микробное разнообразие легочной микробиоты полученных образцов. Во всех образцах пациентов доминирующими таксонами на уровне типа являются *Proteobacteria* (медиана относительной представленности таксона более 90 %); типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* представлены в меньшем количестве, а типы *Fusobacteria* и *Cyanobacteria* — только в некоторых группах. В таблице 1 представлены типы бактерий, медиана относительной представленности которых в группах более 0,005 %.

Таблица 1. Наиболее представленные в группах типы бактерий

Table 1. The phylum of bacteria most represented in the groups

Тип	Туберкулез	Саркоидоз легких	Гамартома	Рак легких	Постпневмонический фиброз
<i>Proteobacteria</i>	97,99	95,69	96,91	98,58	97,88
<i>Firmicutes</i>	1,08	1,68	1,45	0,95	1,24
<i>Bacteroidetes</i>	0,7	0,71	1,63	0,59	0,59
<i>Actinobacteria</i>	0,06	1,44	0,03	0,01	0,04
<i>Fusobacteria</i>	—	0,01	—	—	—
<i>Cyanobacteria</i>	—	—	0,01	—	0,01

Примечание. Числами приведены медианы относительной представленности в %.

В литературных источниках описано увеличение разнообразия бактериальных видов при хронических заболеваниях респираторного тракта, чаще со сдвигом сообщества от типа *Bacteroidetes*, преобладающих в здоровых легких, к типу *Proteobacteria* [22]. Известно, что представители *Proteobacteria*, *Actinobacteria* и *Firmicutes* вносят основной вклад в биосинтез пальмитата, гомоцистеина, бутирата и уратов, которые оказывают патогенетическое действие на слизистую оболочку дыхательных путей [23, 24]. В целом ряде исследований было показано, что для инфекционного процесса свойственно повышенное

содержание *Fusobacterium spp.*, при этом развитие вторичной бактериальной инфекции было связано с увеличением бактериального разнообразия и содержания *Actinobacteria spp* [25].

В анализируемых нами группах *Fusobacteria* встречались только у пациентов с саркоидозом легких, также только в этой группе медиана относительной представленности типа *Actinobacteria* была намного выше, чем в остальных (p < 0,05).

При сравнении групп по наиболее представленным типам бактерий с помощью теста Манна – Уитни выявлены некоторые статистические различия. Так, в группе пациентов с раком легких

количество *Actinobacteria* значительно отличалось от выявленного у пациентов с другими заболеваниями ($p = 0,0242$). Однако дополнительно к полученным p -value необходимо сделать поправку на множественные сравнения. Коррекция напрямую связана с количеством проведенных тестов (по сути, с количеством таксонов, умноженном на количество попарных сравнений между группами). В результате поправка может оказаться очень строгой и метод не выявит значимых различий. Поэтому нами для дальнейшего сравнения групп был выбран многомерный метод DESeq2

(Differential gene expression analysis based on the negative binomial distribution).

Примечание. Результаты данного анализа интерпретируют с учетом $padj$ (скорректированное значение вероятности ошибки первого рода), если $padj < 0,1$ (или $0,05$), то можно говорить о значимом различии между группами по соответствующему таксону.

В таблице 2 приведены выявленные нами статистические различия на уровне типа между различными группами.

Таблица 2. Результаты модели DESeq2 (приведены таксоны, для которых $pvalue < 0,05$)
Table 2. Results of the DESeq2 model (taxa for which $pvalue < 0,05$)

Нозологический диагноз	Тип бактерий	<i>Pvalue</i>	<i>Padj</i>
Рак легких	<i>Actinobacteria</i>	0,0000543	0,0003257
Туберкулез	<i>Fusobacteria</i>	0,0073845	0,0590756
Саркоидоз легких	<i>Actinobacteria</i>	0,0193318	0,1546542
Гамартома	<i>Bacteroidetes</i>	0,0000171	0,0001199
Гамартома	<i>Actinobacteria</i>	0,0029295	0,0102531

Во всех группах наиболее широко представлены роды *Stenotrophomonas* и *Delftia*. В таблице 3 отображены роды бактерий, медиана отно-

сительной представленности которых в группах более 1 %.

Таблица 3. Наиболее представленные в группах роды бактерий
Table 3. The genres of bacteria most represented in the groups

Род бактерий	Туберкулез	Саркоидоз легких	Гамартома	Рак легких	Постпневмонический фиброз
<i>Stenotrophomonas</i>	64,45	60,5	63,2	68,54	65,52
<i>Delftia</i>	21,4	20,02	19,85	17,96	20,29
<i>Achromobacter</i>	3,7	3,68	3,61	3,54	3,47
<i>Ralstonia</i>	2,62	2,03	1,84	1,9	2,61
<i>Liberibacter</i>	0,84	1	0,71	0,84	0,81

Примечание. Числами приведены медианы относительной представленности в %.

На рисунках 1–4 приведены роды бактерий в различных группах с медианой относительной представленности более 0,1 %. В проанализированных нами образцах бактерия рода *Pseudomonas* встречалась у пациентов с раком легких (рисунок 2), но не наблюдалась в остальных группах, а наибольшее таксономическое разнообразие на уровне рода наблюдалось у пациентов с саркоидозом легких (рисунок 3).

Наблюдаемое при туберкулезе на уровне тенденции увеличение доли *Prevotella* (рисунок 4) в легких коррелирует с концентрацией короткоцепочечных жирных кислот (пропионата и бутирата) [26]. Эти соединения подавляют продукцию интерферона- γ и интерлейкинов, что способствует прогрессированию латентного туберкулеза до активного заболевания.

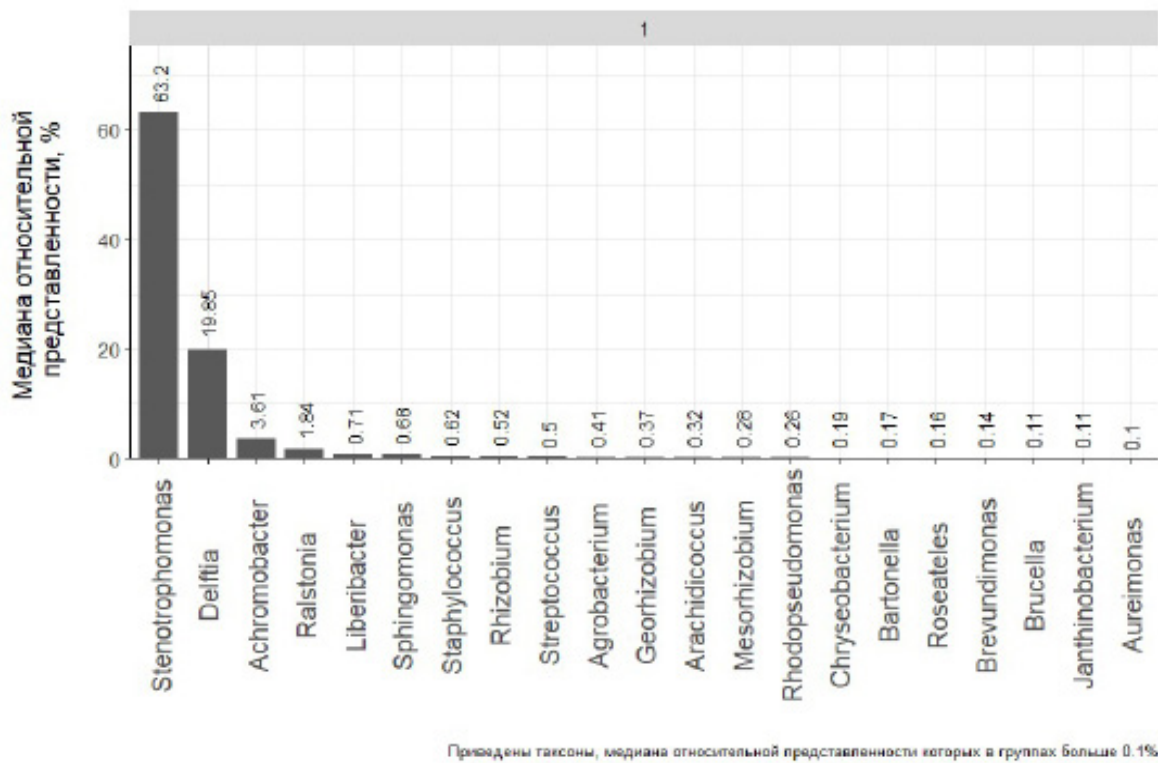


Рисунок 1. Медианные значения относительной представленности родов бактерий в группе пациентов с гамартомой легких
 Figure 1. Median values of the relative representation of Genuses of bacteria in the group of patients with hamartoma

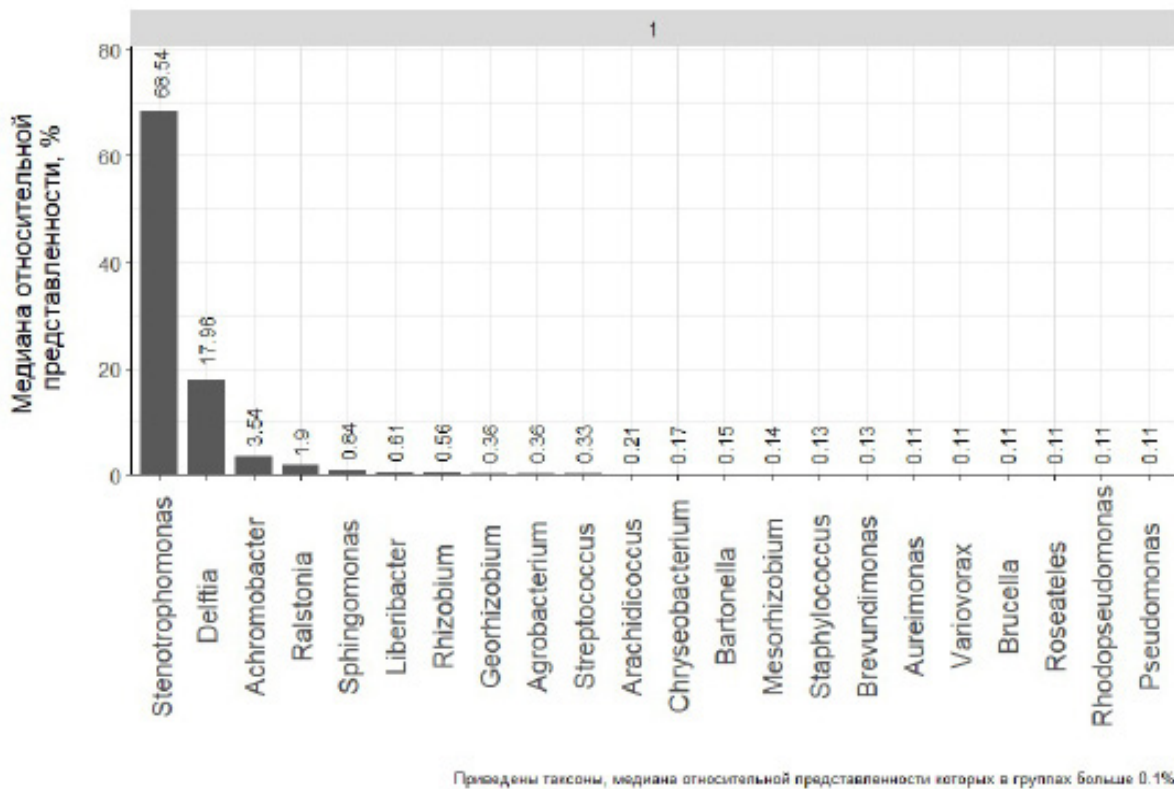


Рисунок 2. Медианные значения относительной представленности родов бактерий в группе пациентов с раком легких
 Figure 2. Median values of the relative representation of Genuses of bacteria in the group of patients with lung cancer

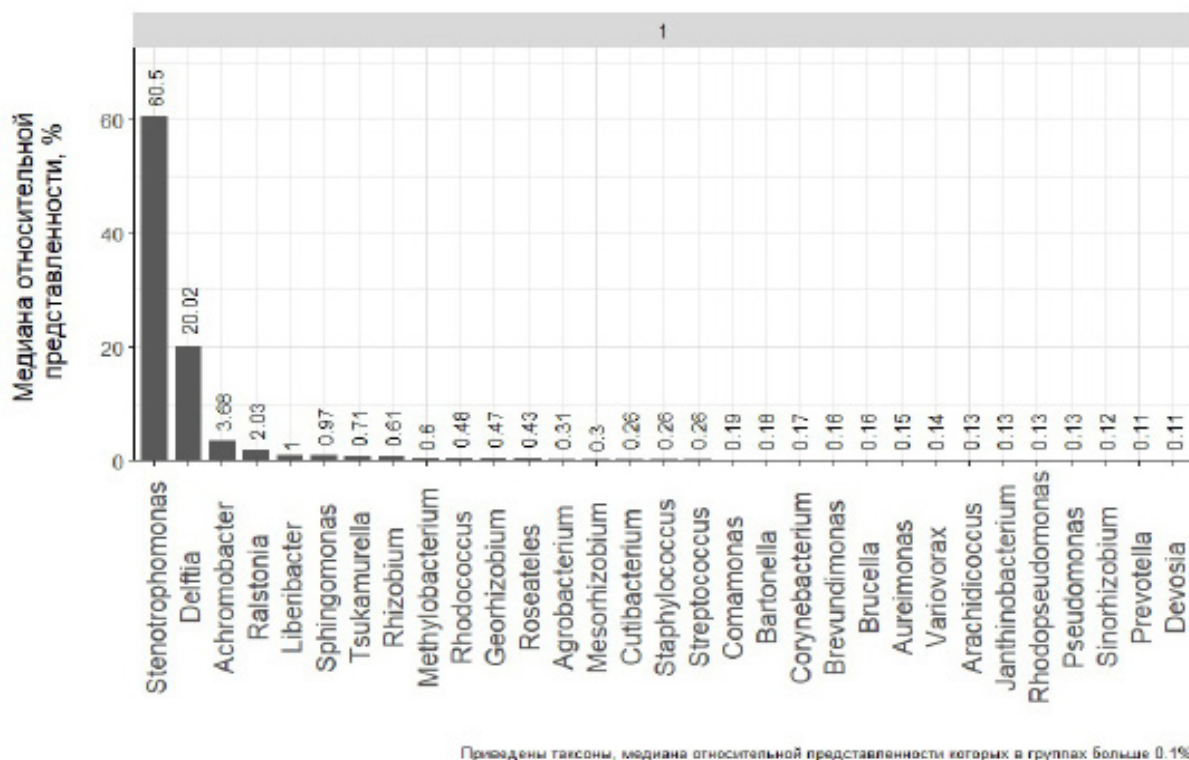


Рисунок 3. Медианные значения относительной представленности родов бактерий в группе пациентов с саркоидозом легких

Figure 3. Median values of the relative representation of Genuses of bacteria in the group of patients with sarcoidosis

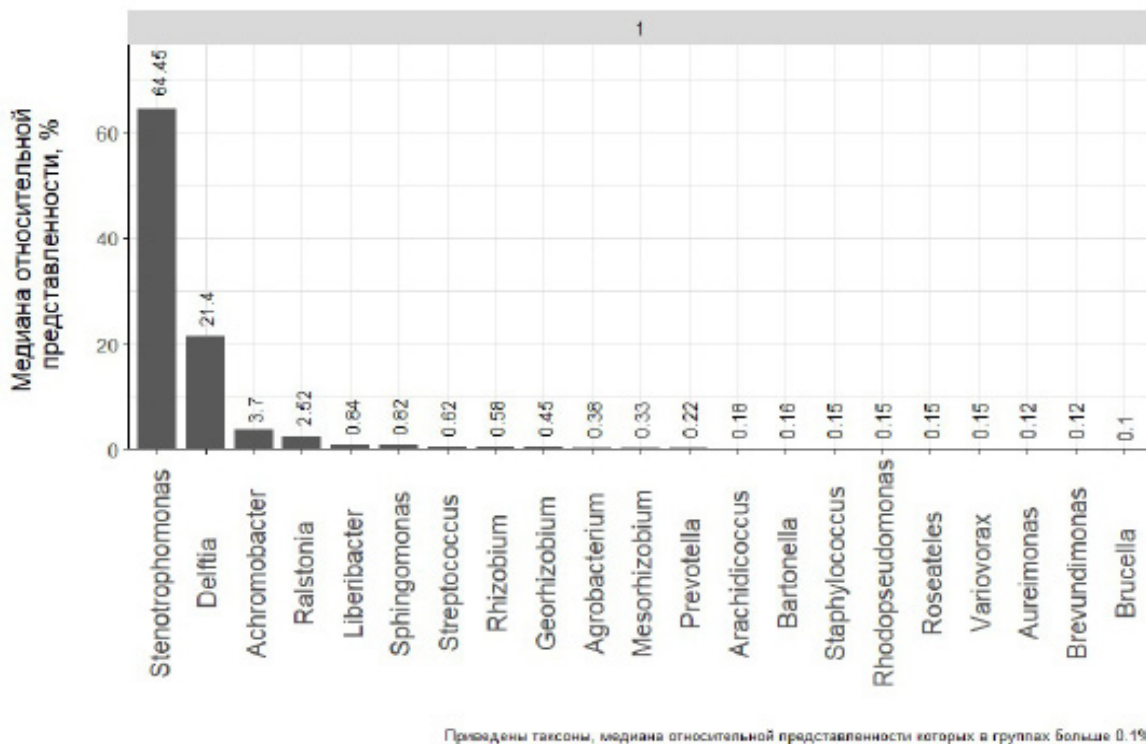


Рисунок 4. Медианные значения относительной представленности родов бактерий в группе пациентов с туберкулезом легких

Figure 4. Median values of the relative representation of Genuses of bacteria in the group of patients with pulmonary tuberculosis

Примечательно, что статистические отличия на уровне рода имеются только в группе пациентов с раком легких (таблица 4), в остальных группах намечены лишь некоторые тенденции.

Таблица 4. Результаты модели DESeq2 в группе пациентов с раком легких
Table 4. Results of the DESeq2 model in lung cancer group

Тип бактерий	Класс бактерий	Порядок бактерий	Семейство бактерий	Род бактерий	Pvalue	Padj
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetia</i>	<i>Corynebacteriales</i>	<i>Corynebacteriaceae</i>	<i>Corynebacterium</i>	0,0001	0,0160
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetia</i>	<i>Propionibacteriales</i>	<i>Propionibacteriaceae</i>	<i>Cutibacterium</i>	0,0006	0,0445
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroidia</i>	<i>Bacteroidales</i>	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella</i>	0,0018	0,0755
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetia</i>	<i>Corynebacteriales</i>	<i>Tsukamurellaceae</i>	<i>Tsukamurella</i>	0,0002	0,0160
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Chitinophagia</i>	<i>Chitinophagales</i>	<i>Chitinophagaceae</i>	<i>Panacibacter</i>	0,0009	0,0492

Использование материала легочной ткани для исследования структуры микробиоты позволяет наиболее информативно исследовать потенциальные маркеры развития рака легких. Проведенная Liu et al. работа на 40 курильщиках, больных раком легких, указала, что состав легочной микробиоты характеризовался наименьшими значениями содержания бактерий типа *Proteobacteria* (преимущественно родов *Acinetobacter* и *Acidovorax*), а также повышением численности представителей типа *Firmicutes* (род *Streptococcus*) и *Bacteroidetes* (род *Prevotella*). По данным других авторов, преобладающие в микробиоме легких фирмикуты (*Streptococcus*) и бактериоиды (*Prevotella*) могут быть настораживающим фактором развития рака и эмфиземы легких. В то же время род *Pseudomonas* может быть триггером аденокарциномы [27].

Разнообразие микробиоты легких является важным показателем злокачественной трансформации. Так, альфа-разнообразие (количество видов в одной среде обитания) ниже у больных раком легких, а бета-разнообразие (раз-

личия между средами обитания) существенно не отличается у здоровых и больных раком легких [28].

Заключение

В результате анализа полученных данных показано, что *Proteobacteria* являлись значительно преобладающим типом микробиоты у пациентов с недифференцированными патологическими изменениями в легких; тип *Fusobacteria* встречался только у пациентов с саркоидозом легких, также только в этой группе медиана относительной представленности типа *Actinobacteria* была намного выше, чем в остальных группах. Наибольшее таксономическое разнообразие на уровне рода наблюдалось у пациентов с саркоидозом легких. Многие вопросы относительно роли микробиоты в патогенезе заболеваний легких остаются дискуссионными и далекими от своего разрешения. Таким образом, исследование респираторной микробиоты целесообразно продолжить.

Список литературы / References

1. Здравоохранение в Республике Беларусь [Электронный ресурс]: офиц. стат. сб. за 2019 г. Минск: ГУ РНПЦ МТ; 2020. [дата обращения 2024 июль 12]. Режим доступа: <http://m.med.by/content/stat/stat2019/2019-1.pdf>
2. Moffatt MF, Cookson WO. The lung microbiome in health and disease. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(6):525-529. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-525>
3. Charlson ES, Bittinger K, Chen J, Diamond JM, Li H, Collman RG, et al. Assessing bacterial populations in the lung by replicate analysis of samples from the upper and lower respiratory tracts. *PLoS One*. 2012;7(9):e42786. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042786>
4. Pragman AA, Lyu T, Baller JA, Gould TJ, Kelly RF, Reilly CS, et al. The lung tissue microbiota of mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Microbiome*. 2018;6(1):7-19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0381-4>
5. Lee J-J, Kim S-H, Lee M-J, Kim B-K, Song W-J, Park H-W, et al. Different upper airway microbiome and their functional genes associated with asthma in young adults and elderly individuals. *Allergy*. 2018;74(4):709-719. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1>

6. Shah T, Shah Z, Baloch Z, Cui XM. The role of microbiota in respiratory health and diseases, particularly in tuberculosis. *Biomed. Pharmacother.* 2021;143:112108. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112108>
7. Liu NN, Ma Q, Ge Y, Yi CX, Wei LQ, Tan JC, et al. Microbiome dysbiosis in lung cancer: from composition to therapy. *npj Precis. Onc.* 2020;33(4). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41698-020-00138-z>
8. Буслаев В.Ю., Мацкова Л.В., Минина В.И., Дружинин В. Г. Анализ микробиоты лёгких и респираторного тракта человека при заболеваниях легочной системы (обзор). *Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Биология.* 2022;15(3):396-421. DOI: <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395>
- Buslaev VYu, Matskova LV, Minina VI, Druzhinin VG. Analysis of the microbiome of human lungs and respiratory system in lung disorders: a review. *Journal of Siberian Federal University. Biology.* 2022;15(3):396-421. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17516/1997-1389-0395>
9. Ibronko O, McGuinness LR, Lu S-E, Wang Y, Hussain S, Weisel CP, et al. Species- level evaluation of the human respiratory microbiome. *GigaScience.* 2020;9(4). DOI: <https://doi.org/10.1093/gigascience/giaa038>
10. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Beck JM, Huffnagle GB, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(6):821-830. DOI: <https://doi.org/10.1513/annatsats.201501-029oc>
11. Yu G, Gail MH, Consonni D, Carugno M, Humphrys M, Pesatori AC, et al. Characterizing human lung tissue micro biota and its relationship to epidemiological and clinical features. *Genome Biol.* 2016;17(1):163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1021-1>
12. Kovaleva O, Podlesnaya P, Rashidova M, Samoilova D, Petrenko A, Zborovskaya I, et al. Lung microbiome differentially impacts survival of patients with non-small cell lung cancer depending on tumor stroma phenotype. *Biomedicines.* 2020;8(9):349. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090349>
13. Самородов Н.А., Сабанчиева Ж.Х., Васильев И.В. Применение видеоассистированных торакоскопических резекций легкого для дифференциальной диагностики заболеваний легких. *Туберкулёз и болезни лёгких.* 2021;99(2):16-20. DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-16-20>
- Samorodov NA, Sabanchieva ZhKh, Vasiliev IV. Application of video-assisted thoracoscopic lung resections for differential diagnosis of lung diseases. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2021;99(2):16-20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-2-16-20>
14. Wood DE, Lu J, Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.* 2019;20(1):257. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1891-0>
15. Preprocess 16S [Electronic resource]. [date of access 2024 June 12]. Available from: <https://github.com/masikol/preprocess16S>
16. Bolger AM, Lohse M, Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(15):2114-2120. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
17. McMurdie PJ. phyloseq: An R Package for Reproducible Interactive Analysis and Graphics of Microbiome Census Data. *PLoS One.* 2013;8(4): e61217. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061217>
18. Patil I. Visualizations with statistical details: The “ggstatsplot”. *Journal of Open Source Software.* 2021;6(61)3167. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.03167>
19. Wickham H, Averick M, Bryan J, Chang W, D’Agostino McGowan L, François R. et al. Welcome to the Tidyverse. *Journal of Open Source Software.* 2019;4(43)1686. DOI: <https://doi.org/10.21105/joss.01686>
20. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol.* 2014;15(12):163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>
21. Fiorelli A, D’Andrilli A, Carlucci A, Vicidomini G, Argento G, Trabalza Marinucci B, Ardisson F, et al. Pulmonary Hamartoma Associated With Lung Cancer (PHALC Study): Results of a Multicenter Study. *Lung.* 2021;199(4):369-378. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00460-8>
22. Segal LN, Alekseyenko AV, Clemente JC, Kulkarni R, Wu B, Gao Z, Chen H, Berger KI, Goldring RM, Rom WN, Blaser MJ, Weiden MD. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation. *Microbiome.* 2013;1(1):19. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-19>
23. Wang Z, Yang Y, Yan Z, Liu H, Chen B, Liang Z, et al. Multi-omic meta-analysis identifies functional signatures of airway microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *ISME.* 2020;14(11):2748-2765. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41396-020-0727-y>
24. Zhou BR, Zhang JA, Zhang Q, Permatasari F, Xu Y, Wu D, et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokines interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α via a NF- κ B-dependent mechanism in HaCaT keratinocytes. *Mediators Inflamm.* 2013;5:304-329. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/530429>
25. Стома И.О. Микробиом дыхательных путей. Учебно-методическое пособие. Москва; 2023.
- Stoma IO. The microbiome of the respiratory tract. Educational and methodical manual. Moscow, 2023. (In Russ.).
26. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157(1):121-141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.011>
27. Liang HY, Li XL, Yu XS, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer.* 2009;125(12):2936-2944. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
28. Lee SH, Sung JY, Yong D, Chun J, Kim SY, Song JH, et al. Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. *Lung Cancer.* 2016;102:89-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.10.016>

Информация об авторах / Information about the authors

Майсеенко Виктория Игоревна, старший преподаватель кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2133-4360>

e-mail: vikamaiseenka@gmail.com

Буйневич Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>

e-mail: bryllina@mail.ru

Viktoryia I. Maiseenka, Senior Lecturer at the Department of Phthisiopulmonology with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2133-4360>

e-mail: vikamaiseenka@gmail.com

Iryna V. Buinevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology with the course of Advanced Training and Retraining, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-4182>

e-mail: bryllina@mail.ru

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

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

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

Шафорост Александр Сергеевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Зятков Алексей Александрович, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Evgenii V. Voropaev, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9435-6109>

e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

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

Alexey A. Kovalev, Senior Lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9148-487X>

e-mail: kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by

Alexander S. Shaforost, Alexander S. Shaforost, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6725-5353>

e-mail: asofocl@mail.ru

Alexey A. Zyatskov, Alexey A. Zyatskov, Senior Researcher at the Research Laboratory, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3791>

e-mail: ziatskovaa@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Майсеенко Виктория Игоревна

e-mail: vikamaiseenka@gmail.com

Viktoryia I. Maiseenka

e-mail: vikamaiseenka@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 02.07.2024

Поступила после рецензирования / Accepted 14.07.2024

Принята к публикации / Revised 14.08.2024



Взаимосвязь основных лабораторных показателей со степенью фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В

З. А. Цейко¹, И. О. Стома²

¹Гомельская областная инфекционная клиническая больница, г. Гомель, Беларусь

²Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Установить корреляционные связи между лабораторными показателями и степенью фиброза печени у пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных 107 госпитализированных пациентов с хроническим гепатитом В (ХГВ). В ходе исследования изучали показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови и коагулограммы, рассчитывали предиктивные индексы FIB-4 и APRI. Оценивали наличие корреляционных связей между лабораторными показателями, предиктивными индексами и степенью фиброза печени у пациентов с ХГВ.

Результаты. У пациентов с F3 и F4 отмечено увеличение уровня СОЭ, общего билирубина, АСТ, ЩФ, ГГТП и МНО и снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов и креатинина. Значения индексов FIB-4 и APRI увеличивались с прогрессированием фиброза и имели между собой прямую корреляцию. Установлена прямая корреляционная связь между F (METAVIR) и индексами FIB-4, APRI, уровнем АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, АЧТВ, ПВ и МНО. Обратная пропорциональная связь наблюдалась между уровнем эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и стадией фиброза. Корреляционная связь отсутствовала между стадией фиброза и уровнем общего билирубина, креатинина, общего белка и фибриногена.

Заключение. Установлены корреляционные связи между отдельными лабораторными показателями и стадией фиброза печени, которые могут служить дополнительными маркерами в неинвазивной диагностике фиброза печени у пациентов с ХГВ.

Ключевые слова: хронический гепатит В, фиброз печени, маркеры, неинвазивная диагностика

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: Цейко ЗА, Стома ИО. Взаимосвязь основных лабораторных показателей со степенью фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В. Проблемы здоровья и экологии. 2024;21(3):130–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-18>

Interrelation of main laboratory indicators with the degree of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B

Zinaida A. Tseiko¹, Igor O. Stoma²

¹Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Gomel, Belarus

²Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To establish correlations between laboratory parameters and the degree of liver fibrosis in patients with chronic HBV infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical and laboratory data of 107 hospitalized patients with chronic hepatitis B (CHB) was carried out. During the study, indicators of a general blood count, biochemical blood test and coagulogram were studied, and predictive indices FIB-4 and APRI were calculated. The presence of correlations between laboratory parameters, predictive indices and the degree of liver fibrosis in patients with CHB was assessed.

Results. In patients with F3 and F4, there was an increase in the level of ESR, total bilirubin, AST, ALP, GGTP and INR, and a decrease in the level of red blood cells, platelets and creatinine. The FIB-4 and APRI index values increased with the progression of fibrosis and had a direct correlation with each other. A direct correlation has been established between

F (METAVIR) and the FIB-4, APRI indices, ALT, AST, GGTP, ALP, APTT, PT and INR levels. An inverse relationship was observed between the levels of red blood cells, hemoglobin, leukocytes, platelets and the stage of fibrosis. There was no correlation between the stage of fibrosis and the level of total bilirubin, creatinine, total protein and fibrinogen.

Conclusion. Correlations have been established between individual laboratory parameters and the stage of liver fibrosis, which can serve as additional markers in the non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with CHB.

Keywords: *chronic hepatitis B, liver fibrosis, markers, non-invasive diagnostics*

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 study was conducted without sponsorship.

For citation: Tseiko ZA, Stoma IO. Interrelation of main laboratory indicators with the degree of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B. *Health and Ecology Issues*. 2024;21(3):130–137. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2024-21-3-18>

Введение

Хронический гепатит В представляет серьезную проблему для мирового здравоохранения [1]. Ежегодно в Республике Беларусь в среднем регистрируется около 2,8 тыс. случаев различных форм гепатита В (ГВ) суммарно, средний показатель заболеваемости ГВ составляет 28,34 на 100 тыс. населения. С 2006 г. доля хронических и латентно протекающих форм ГВ на территории Беларуси составляет более 90 %, в том числе с 2017 г. достигнув 94–95 % [2].

Хронический гепатит В характеризуется развитием прогрессирующего воспаления печени, с дальнейшим формированием фиброза, естественное течение которого может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [3].

Правильно установленная стадия фиброза печени в совокупности с клиническими проявлениями помогает скорректировать проводимую терапию у пациентов с ХГВ. Чрескожная пункционная биопсия является «золотым стандартом» для выявления фиброза печени. Однако данный метод имеет и свои недостатки, такие как сложность проведения, наличие противопоказаний, развитие побочных эффектов и осложнений после инвазии, неоднородность печеночной ткани и, как следствие, возможные погрешности в интерпретации результатов [4]. Поэтому на сегодняшний день для диагностики и прогнозирования фиброза печени продолжают развиваться неинвазивные методы, основанные на проведении биохимических тестов. Такие методы позволяют отслеживать динамику процесса, не требуют серьезных затрат на их проведение, имеют достаточно высокую специфичность.

Весь спектр сывороточных маркеров можно разделить на две группы: прямые и непрямые. Прямые маркеры отражают изменения в метаболизме клеток Ито и в составе внеклеточного матрикса печени. К таким маркерам относятся: N-терминальный пептид проколлагена III, ламина

нин и пепсин-резистентный фрагмент ламинина, гиалуроновая кислота, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, матриксные металлопротеиназы. Непрямые маркеры характеризуют изменения, возникающие при повреждении клеток и развитии воспаления: активность АЛТ и АСТ, уровень тромбоцитов, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, билирубин, холестерин, аполиipoprotein A1 [4].

Для более точного и узконаправленного клинического применения разработаны комбинации маркеров: индекс APRI (AST to Platelet Ratio Index) и индекс FIB-4 (Index for Liver Fibrosis), которые широко используются для оценки фиброза печени [5].

Предиктивные индексы APRI и FIB-4 представляют достаточно надежную информацию, они доступны и просты в применении. Однако и они имеют ограничения: индексы не рекомендуется использовать после проведенной терапии, так как их достоверность на этом этапе не доказана [6]. Поэтому представляет интерес поиск и изучение биомаркеров, ассоциированных со степенью фиброза печени, направленных на повышение точности неинвазивной диагностики фиброза печени.

Цель исследования

Установить корреляционные связи между клинико-лабораторными показателями и стадией фиброза печени у пациентов с хронической HBV-инфекцией.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, в рамках которого проанализированы лабораторные данные 107 пациентов с ХГВ, находившихся на стационарном лечении в У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница» в период с 2019 по 2024 г.

Оценка выраженности фиброза проводилась на основании результатов ультразвуковой

эластографии либо на основании выполненной чрескожной пункционной биопсии печени в соответствии с классификацией METAVIR: F0 — нет фиброза; F1 — звездчатое расширение портальных трактов без формирования септ; F2 — увеличение портальных трактов с формированием редких септ; F3 — множественные септы без цирроза; F4 — цирроз [7].

Оценивали результаты общего анализа периферической крови (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, СОЭ), биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, общий белок, креатинин) и гемограммы (МНО, ПТИ, АЧТВ, фибриноген).

Для каждого пациента по результатам показателей общего и биохимического анализов крови были рассчитаны предиктивные индексы фиброза печени FIB-4:

$$\frac{\text{возраст (лет)} \times \text{АСТ (ед./л)}}{\text{PLT}(1 \times 10^9/\text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ (ед./л)}}}$$

где АСТ — аспаратаминотрансфераза;
АЛТ — аланинаминотрансфераза;
PLT — количество тромбоцитов,

и APRI:

$$\frac{\text{АСТ (ед./л)} / \text{АСТ («верхняя граница нормы»)}}{\text{PLT}(1 \times 10^9/\text{л})} \times 100,$$

где АСТ — аспаратаминотрансфераза;
PLT — количество тромбоцитов.

Показатели индекса APRI $\geq 1,5$ и FIB-4 $\geq 1,45$ свидетельствовали о выраженном фиброзе [8, 9].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica», 10.0. Нормальность распределения количественных показателей оценивали с помощью критерия Колгмогорова – Смирнова. Так как

все описываемые переменные не подчинялись нормальному распределению, для последующей обработки результатов использовали непараметрические методы. Показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q1; Q3). Значимость различий двух независимых совокупностей оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Оценку линейной связи проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции по Спирмену (r). Значимость критериев считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование вошли 76 мужчин (71 %) и 31 женщина (29 %), возраст пациентов составил 48,0 лет (39,0; 57,0). Согласно шкале METAVIR у пациентов были выявлены следующие стадии фиброза: F0 стадия — у 37 (34,6 %) пациентов, F1 стадия — у 20 (18,7 %), F2 — у 17 (15,9 %), F3 и F4 стадии — у 12 (11,2 %) и 21 (19,6 %). С прогрессированием степени фиброза от F0 до F3 возраст пациентов увеличивался: F0 — 45,0 (37,0; 53,0), F1 — 45,0 (37,75; 56,25), F2 — 49,0 (42,0; 55,0), F3 — 57,5 (54,25; 60,0), в группе пациентов с F4 стадией возраст пациентов составил 49,0 (43,0; 58,0) лет.

У пациентов с F1 и F2 стадией фиброза установлено увеличение количества эритроцитов в сравнении с пациентами без фиброза (F0), однако в группах с тяжелым фиброзом и циррозом печени (F3–F4) наблюдается снижение уровня эритроцитов (таблица 1). Количество тромбоцитов у пациентов с F4 было в 1,7 раза ниже, чем у пациентов с F0, и достоверное ниже, чем во всех остальных группах. Наиболее высокий уровень лейкоцитов отмечен у пациентов с F3, а наиболее низкий — у пациентов с F4. У пациентов с F3–F4 значения СОЭ были выше в 2,2–3 раза, чем у пациентов с F0–F2. В уровне гемоглобина не было отмечено достоверно значимых различий между группами.

Таблица 1. Показатели общего анализа крови у пациентов с разными стадиями фиброза
Table 1. Indicators of general blood test in patients with different stages of fibrosis

Показатель	Стадия фиброза				
	F0 (n = 37)	F1 (n = 20)	F2 (n = 17)	F3 (n = 12)	F4 (n = 21)
Лейкоциты, 1×10 ⁹ /л	6,45 (5,42; 7,89)	7,00 (6,05; 8,52) $p_1 = 0,182$	5,59 (5,1; 6,8) $p_1 = 0,105$ $p_2 = 0,0128^{**}$	7,48 (6,6; 8,47) $p_1 = 0,229$ $p_2 = 0,700033$ $p_3 = 0,109240$	5,12 (3,09; 6,2) $p_1 = 0,001^*$ $p_2 = 0,001^{**}$ $p_3 = 0,059$ $p_4 = 0,001^{****}$

Окончание таблицы 1

End of Table 1.

Показатель	Стадия фиброза				
	F0 (n = 37)	F1 (n = 20)	F2 (n = 17)	F3 (n = 12)	F4 (n = 21)
Эритроциты, 1×10 ¹² /л	5,09 (4,80; 5,34)	5,29 (4,87; 5,63) p ₁ = 0,262	5,34 (5,09; 5,40) p ₁ = 0,043* p ₂ = 0,601	4,92 (4,78; 5,17) p ₁ = 0,229 p ₂ = 0,056 p ₃ = 0,003***	4,34 (3,91; 4,72) p ₁ = 0,000* p ₂ = 0,000** p ₃ = 0,000*** p ₄ = 0,002****
Гемоглобин, г/л	148,50 (141,30; 158,30)	152,00 (146,75; 161,25) p ₁ = 0,196	156,00 (150,00; 164,00) p ₁ = 0,08 p ₂ = 0,611	150,50 (139,50; 153,50) p ₁ = 0,775 p ₂ = 0,149 p ₃ = 0,066	137,00 (128,00; 144,00) p ₁ = 0,141 p ₂ = 0,056 p ₃ = 0,061 p ₄ = 0,204
Тромбоциты, 1×10 ⁹ /л	219,00 (188,00; 251,00)	197,50 (175,50; 240,75) p ₁ = 0,255	202,00 (173,00; 216,00) p ₁ = 0,084 p ₂ = 0,861	171,00 (157,00; 237,75) p ₁ = 0,133 p ₂ = 0,350 p ₃ = 0,561	132,00 (117,00; 162,00) p ₁ = 0,000* p ₂ = 0,000*** p ₃ = 0,000*** p ₄ = 0,005****
СОЭ, мм/ч	5,00 (2,00; 10,00)	7,50 (3,75; 13,5) p ₁ = 0,1174	5,00 (3,00; 9,00) p ₁ = 0,863 p ₂ = 0,375	16,50 (10,00; 19,75) p ₁ = 0,009* p ₂ = 0,092 p ₃ = 0,031***	15,00 (8,00; 34,00) p ₁ = 0,001* p ₂ = 0,013** p ₃ = 0,002*** p ₄ = 0,662

* < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F0.

** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F1.

*** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F2.

**** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F3.

Примечание. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), n — число больных.

В биохимическом анализе крови у пациентов с циррозом печени отмечено увеличение активности АЛТ и АСТ в 2,1 и в 2,6 раза соответственно, а ГГТП — в 3,1 раза, чем у пациентов с F0 (таблица 2). С прогрессированием фиброза (за исключением F1) у пациентов наблюдается незначительное увеличение уровня общего билирубина (p > 0,05 при сравнении различий меж-

ду группами) и достоверное увеличение уровня щелочной фосфатазы (p < 0,05). Значимых различий в уровне общего белка в группах в зависимости от степени фиброза не наблюдалось. У пациентов с F3 и F4 отмечено достоверно значимое снижение уровня креатинина в сравнении с пациентами F1, между остальными группами значимых различий не отмечено.

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у пациентов с разными стадиями фиброза

Table 2. Indicators of biochemical blood analysis in patients with different stages of fibrosis

Показатель	Стадия фиброза				
	F0 (n = 37)	F1 (n = 20)	F2 (n = 17)	F3 (n = 12)	F4 (n = 21)
Общий билирубин, мкмоль/л	16,20 (12,30; 25,30)	15,05 (13,68; 23,43) p ₁ = 0,904	16,00 (11,40; 23,30) p ₁ = 0,696 p ₂ = 0,568	18,50 (12,65; 22,68) p ₁ = 0,659 p ₂ = 0,730 p ₃ = 0,178	23,80 (14,70; 32,30) p ₁ = 0,139 p ₂ = 0,180 p ₃ = 0,114 p ₄ = 0,634

Окончание таблицы 2
End of Table 2.

Показатель	Стадия фиброза				
	F0 (n = 37)	F1 (n = 20)	F2 (n = 17)	F3 (n = 12)	F4 (n = 21)
АЛТ, МЕ/л	30,20 (18,20; 39,80)	43,25 (26,30; 77,60) $p_1 = 0,044^*$	36,00 (22,40; 101,2) $p_1 = 0,125$ $p_2 = 1,000$	24,75 (20,57; 74,20) $p_1 = 0,528$ $p_2 = 0,477$ $p_3 = 0,416$	63,60 (32,60; 126,70) $p_1 = 0,002^*$ $p_2 = 0,255$ $p_3 = 0,519$ $p_4 = 0,139$
АСТ, МЕ/л	27,70 (23,40; 35,30)	37,10 (27,03; 56,33) $p_1 = 0,047^*$	41,30 (27,40; 76,10) $p_1 = 0,033^*$ $p_2 = 1,000$	38,30 (29,73; 69,00) $p_1 = 0,039^*$ $p_2 = 0,640$ $p_3 = 0,763$	72,80 (42,50; 135,20) $p_1 = 0,000^*$ $p_2 = 0,008^{**}$ $p_3 = 0,104$ $p_4 = 0,026^{****}$
ЩФ, МЕ/л	152,50 (124,40; 179,60)	181,30 (149,43; 233,25) $p_1 = 0,067$	181,40 (143,20; 199,90) $p_1 = 0,047912^*$ $p_2 = 0,751338$	218,35 (185,55; 238,60) $p_1 = 0,002^*$ $p_2 = 0,383$ $p_3 = 0,157$	263,75 (214,80; 310,80) $p_1 = 0,000^*$ $p_2 = 0,005^{**}$ $p_3 = 0,004^{***}$ $p_4 = 0,051$
ГГТП, МЕ/л	19,05 (12,83; 30,13)	28,30 (22,80; 54,28) $p_1 = 0,005^*$	21,50 (18,30; 52,70) $p_1 = 0,066703$ $p_2 = 0,383532$	36,60 (23,35; 46,78) $p_1 = 0,032^*$ $p_2 = 0,967$ $p_3 = 0,763$	59,75 (41,50; 179,23) $p_1 = 0,000^*$ $p_2 = 0,004^{**}$ $p_3 = 0,005^{***}$ $p_4 = 0,007^{****}$
Общий белок, г/л	72,75 (70,35; 74,33)	76,25 (69,13; 76,15) $p_1 = 0,923$	71,30 (68,00; 73,00) $p_1 = 0,157$ $p_2 = 0,281313$	71,30 (69,65; 73,95) $p_1 = 0,574$ $p_2 = 0,598$ $p_3 = 0,711$	73,00 (68,50; 77,00) $p_1 = 0,845$ $p_2 = 0,946$ $p_3 = 0,416$ $p_4 = 0,538$
Креатинин, мкмоль/л	84,50 (73,40; 96,60)	89,95 (81,23; 103,83) $p_1 = 0,293$	81,20 (74,30; 95,40) $p_1 = 0,863$ $p_2 = 0,121$	81,15 (71,73; 87,40) $p_1 = 0,365$ $p_2 = 0,049^*$ $p_3 = 0,531$	77,30 (69,10; 87,30) $p_1 = 0,067$ $p_2 = 0,003^{**}$ $p_3 = 0,149$ $p_4 = 0,451$

* < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F0.
 ** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F1.
 *** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F2.
 **** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F3.

Примечание. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), n — число больных.

В гемограмме у пациентов с ХГВ с прогрессированием выраженности фиброза (за исключением F1) выявлено увеличение МНО и снижение ПТИ (таблица 3). Значимых различий в уровне фибриногена между группами отмечено не было. АЧТВ у пациентов с F4 было достоверно выше, чем у пациентов с F2.

Значения предиктивных индексов FIB-4 и APRI увеличивались в соответствии с тяжестью фиброза, за исключением пациентов с F1 и F2, у которых индекс APRI, оцениваемый по соотношению АСТ и тромбоцитов, составлял 0,52 (0,28; 0,85) и 0,51 (0,41; 0,77) соответственно (рисунки 1 и 2).

Таблица 3. Показатели гемограммы у пациентов с разными стадиями фиброза
 Table 3. Hemogram indicators in patients with different stages of fibrosis

Показатель	Стадия фиброза				
	F0 (n = 37)	F1 (n = 20)	F2 (n = 17)	F3 (n = 12)	F4 (n = 21)
МНО, у. е.	1,09 (1,04; 1,14)	1,05 (0,92; 1,04) $p_1 = 0,566$	1,10 (1,07; 1,12) $p_1 = 0,301$ $p_2 = 0,213$	1,16 (1,11; 1,29) $p_1 = 0,037^*$ $p_2 = 0,133$ $p_3 = 0,344$	1,18 (1,10; 1,48) $p_1 = 0,005^*$ $p_2 = 0,019^{**}$ $p_3 = 0,170$ $p_4 = 0,603$
ПТИ, у. е.	0,98 (0,96; 1,10)	1,02 (0,92; 1,04) $p_1 = 0,929$	0,97 (0,94; 1,00) $p_1 = 0,436$ $p_2 = 0,484$	0,93 (0,89; 0,95) $p_1 = 0,023^*$ $p_2 = 0,195$ $p_3 = 0,122$	0,89 (0,78; 0,97) $p_1 = 0,002^*$ $p_2 = 0,017^{**}$ $p_3 = 0,026^{***}$ $p_4 = 0,391$
Фибриноген, г/л	2,75 (2,52; 3,35)	2,69 (2,58; 3,22) $p_1 = 0,942$	3,12 (2,26; 3,71) $p_1 = 0,723$ $p_2 = 0,926$	3,70 (2,90; 4,41) $p_1 = 0,063$ $p_2 = 0,073$ $p_3 = 0,157$	2,79 (2,10; 3,10) $p_1 = 0,690$ $p_2 = 0,757$ $p_3 = 0,558$ $p_4 = 0,099$
АЧТВ, с	32,25 (31,15; 34,80)	35,30 (32,00; 37,00) $p_1 = 0,115$	34,10 (31,80; 35,10) $p_1 = 0,411$ $p_2 = 0,267$	33,60 (32,70; 37,58) $p_1 = 0,217$ $p_2 = 0,799$ $p_3 = 0,961$	39,75 (34,56; 40,93) $p_1 = 0,000^*$ $p_2 = 0,050$ $p_3 = 0,009^{***}$ $p_4 = 0,160$

* < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F0.

** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F1.

*** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F2.

**** < 0,05 — различие параметров с группой сравнения F3.

Примечание. Показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q1; Q3), n — число больных.

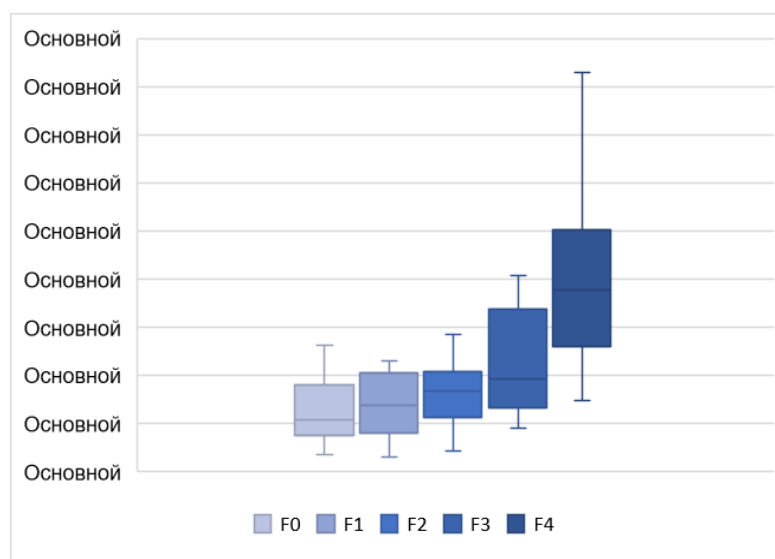


Рисунок 1. Значения индекса FIB-4 в зависимости от выраженности фиброза
 Figure 1. FIB-4 index values depending on the severity of fibrosis

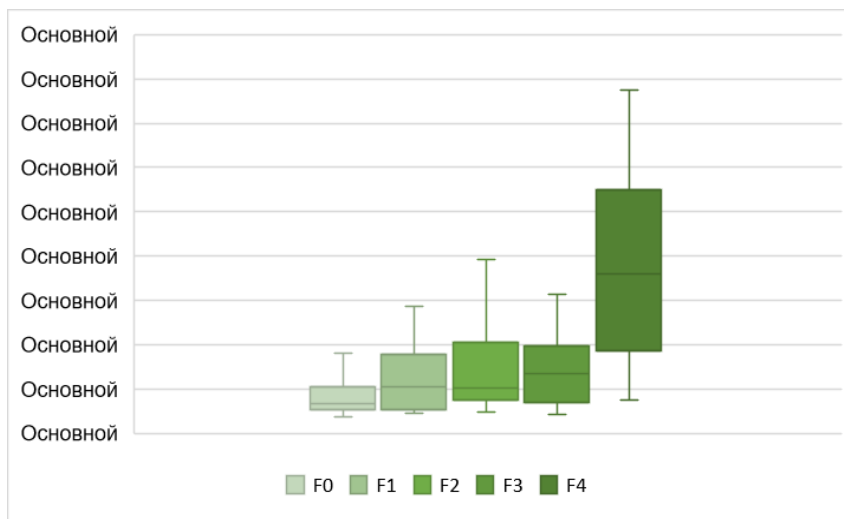


Рисунок 2. Значения индекса APRI в зависимости от выраженности фиброза
 Figure 2. APRI index values depending on the severity of fibrosis

Проведен корреляционный анализ между лабораторными показателями, индексами APRI, FIB-4 и степенью фиброза. Были установлены прямые корреляционные связи между F (METAVIR) и APRI ($r = 0,541, p = 0,000$) и FIB-4 ($r = 0,589, p = 0,000$). Индексы APRI и FIB-4 также имели между собой прямую корреляционную связь ($r = 0,762, p = 0,000$). Установлена обратная зависимость между стадией фиброза и уровнем эритроцитов ($r = -0,337, p = 0,000$), гемоглобина ($r = -0,223, p = 0,020$), лейкоцитов ($r = -0,261, p = 0,006$), тромбоцитов ($r = -0,500, p = 0,000$) и СОЭ ($r = -0,331, p = 0,000$). Среди показателей биохимического анализа крови отмечена прямая корреляционная связь между активностью АЛТ ($r = 0,258, p = 0,007$), АСТ ($r = 0,423, p = 0,000$), ГГТП ($r = 0,495, p = 0,000$), ЩФ ($r = 0,534, p = 0,000$) и F (METAVIR). Прямую корреляционную связь со степенью фиброза имели также показатели гемограммы, такие как АЧТВ ($r = 0,448, p = 0,000$), ПВ ($r = 0,325, p = 0,003$) и МНО ($r = 0,293, p = 0,004$). Корреляционная связь отсутствовала между F (METAVIR) и уровнем об-

щего билирубина, креатинина, общего белка и фибриногена.

Заключение

1. У пациентов с F3 и F4 отмечено увеличение уровня СОЭ, общего билирубина, АСТ, ЩФ, ГГТП и МНО и снижение уровня эритроцитов, тромбоцитов и креатинина.
2. Индексы FIB-4 и APRI увеличивались с нарастанием тяжести фиброза и имели между собой прямую корреляцию.
3. Установлена прямая корреляционная связь между F (METAVIR) и индексами FIB-4, APRI, уровнем АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, АЧТВ, ПВ и МНО. Обратно пропорциональная связь наблюдалась между уровнем эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов со стадией фиброза.
4. Выявленные взаимосвязи некоторых лабораторных показателей со стадией фиброза могут служить дополнительными маркерами и вспомогательными методами для ориентировочной оценки выраженности фиброза печени.

Список литературы / References

1. Hyun CS, Ko O, Lee S, McMenamin J. Long term outcome of a community-based hepatitis B awareness campaign: eight-year follow-up on linkage to care (LTC) in HBV infected individuals. *BMC Infect Dis.* Jul 18;19(1):638. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4283-x>

2. Высоцкая В.С., Коломиец Н.Д., Романова О.Н. Эпидемический процесс вирусного гепатита В на территории Республики Беларусь в аспекте вакцинопрофилактики. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2022;11(4):334-341. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.027>

Vysotskaya VS, Kolomiets ND, Romanova ON. Epidemic process of viral hepatitis B on the territory of the Republic of Belarus in the aspect of vaccine prevention. *Clinical Infectology and*

Parasitology. 2022;11(4):334-341. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.11.4.027>

3. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2018;392(10161):2313-2324. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31865-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31865-8)

4. Кукес В.Г., Евтеев В.А. Роль маркеров в диагностике фиброза печени и оценке эффективности противовирусной терапии. *Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия.* 2015;(1):7-11.

Kukes, VG, Evteev VA. The role of markers in the diagnosis of liver fibrosis and assessment of the effectiveness of antiviral therapy. *Medicines and Rational Pharmacotherapy.* 2015;(1):7-11. (In Russ.).

5. Cai Y, Liu D, Cui J, Sha Y, Zhou H, Tang N, et al. Diagnostic accuracy of red blood cell distribution width to platelet ratio for predicting staging liver fibrosis in chronic liver disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(14):e15096.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015096>

6. Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H; European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Hepatology*. 2018;69(2):461-511.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

7. Qi X, An M, Wu T, Jiang D, Peng M, Wang W, et al. Transient Elastography for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis

in Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;3406789.

DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/3406789>

8. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-36.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.21669>

9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
DOI: <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

Информация об авторах / Information about the authors

Цейко Зинаида Анатольевна, врач-интерн, У «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1422>

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Стома Игорь Олегович, д.м.н., профессор, ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: gsmu@gsmu.by

Zinaida A. Tseiko, Intern, Gomel Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-1422>

e-mail: tzeiko.zinaida@yandex.by

Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0483-7329>

e-mail: gsmu@gsmu.by

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Стома Игорь Олегович

e-mail: gsmu@gsmu.by

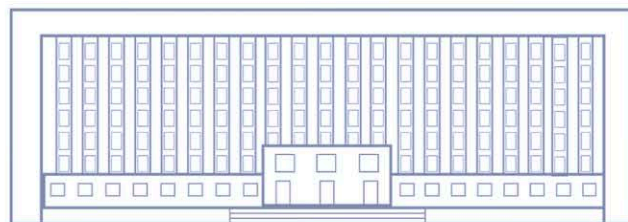
Igor O. Stoma

e-mail: gsmu@gsmu.by

Поступила в редакцию / Received 29.07.2024

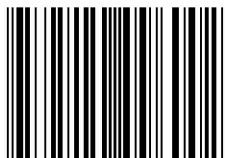
Поступила после рецензирования / Accepted 30.07.2024

Принята к публикации / Revised 14.08.2024



GOMEL STATE MEDICAL
UNIVERSITY

ISSN 2220-0967



9 772220 096002

24003 >